

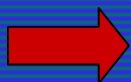


# Habilitation à diriger des recherches

Dr. Mircea Darabantu

10 Juin 2005

# SOMMAIRE



## *Curriculum Vitae*

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

# Curriculum Vitae

Mircea Darabantu

Professeur, Université *Babes-Bolyai* Cluj-Napoca, ROUMANIE

## Adresse professionnelle

Université *Babes-Bolyai*  
Faculté de Chimie et Génie Chimique  
[www.chem.ubbcluj.ro](http://www.chem.ubbcluj.ro)  
Département de Chimie Organique  
11 rue Aranyi János  
400 028 Cluj-Napoca, ROUMANIE

## Situation administrative

2002

**Professeur** à l'Université *Babes-Bolyai*

1998-2001

**Maître de Conférences** à l'Université *Babes-Bolyai*

1990-1997

**Chef de Travaux** à l'Université *Babes-Bolyai*

1983-1989

**Chercheur** à l'Institut de Recherche Chimique et  
Pharmaceutique Bucarest, Centre Cluj-Napoca, Roumanie

1979-1982

**Ingénieur Chimiste** dans l'Entreprise de Médicaments  
TERAPIA, Cluj-Napoca, Roumanie

## Stages

2005 Janvier-Juin

**Professeur Associé** à l'I.U.T de Rouen et stage de recherche à l'I.R.C.O.F.

2004 Avril-Juin

2003 Février-Mai

2002 Janvier-Juin

**Chercheur Invité (Poste Rouge C.N.R.S.)** à l'I.R.C.O.F.

2001 Mars-Mai

**Maître de Conférences Associé** à l'I.U.T de Rouen et stage de recherche à l'I.R.C.O.F.

2000 Mai-Septembre

**Post-Doctorat** laboratoire du **Pr. M. C. Lasne** à l'Université de Caen à l'I.S.M.R.A

1999-2000 Octobre-Avril

**Post-Doctorat** laboratoire du **Pr. J. C. Pommelet** à l'Université de Caen à l'I.S.M.R.A

1999 Mai-Juin

**Stage de recherche** à l'I.R.C.O.F.

1997 Septembre

**Stage de documentation** à l'I.R.C.O.F.

1996-1997 Septembre-  
Août

**Post-Doctorat** laboratoire du **Pr. A. R. Katritzky**, Université de Floride, Département de Chimie, Gainesville, Florida, U.S.A.

1994 Mai

**Stage de documentation** à l'I.R.C.O.F.

Thèse de Doctorat  
1990-1994

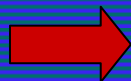
**Thèse de Doctorat en Chimie Organique** (Université *Babes-Bolyai*)  
Laboratoire du **Pr. S. Mager**

Diplôme en Génie  
Chimique  
1979

**Technologie de composés organiques**  
Laboratoire du **Pr. R. Bacaloglu**, Institut Polytechnique *Traian Vuia*, Département de Chimie Organique, Timisoara, Roumanie

# SOMMAIRE

## *Curriculum Vitae*



ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT LA THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-ylidiazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

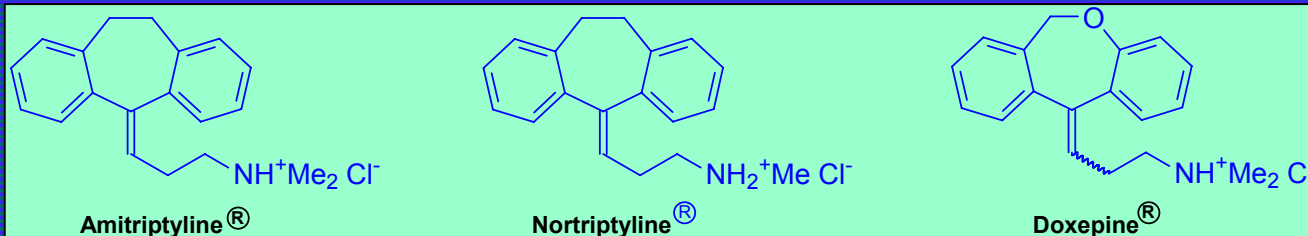
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

# ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT LA THESE DOCTORALE 1979 – 1990

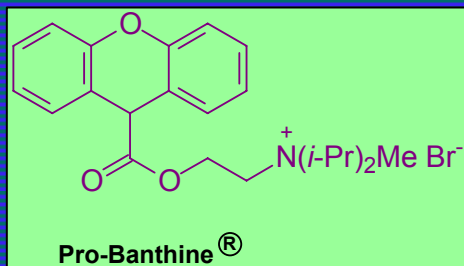


activités en recherche appliquée dans le domaine de la chimie pharmaceutique

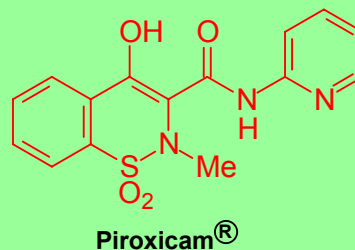
## Antidépresseurs, 5 brevets



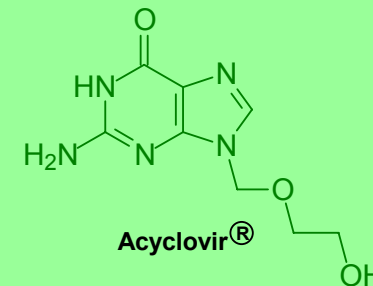
## Antiulcéreux, 1 brevet



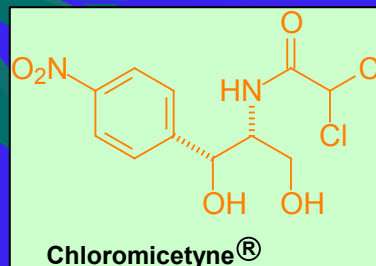
## Antiinflammatoire, 2 brevets



## Antiviral, 1 brevet



## Antibiotique 2 brevets



# SOMMAIRE

## *Curriculum Vitae*

### ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

### ➔ TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

### STAGES POSTDOCTORAUX

### THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

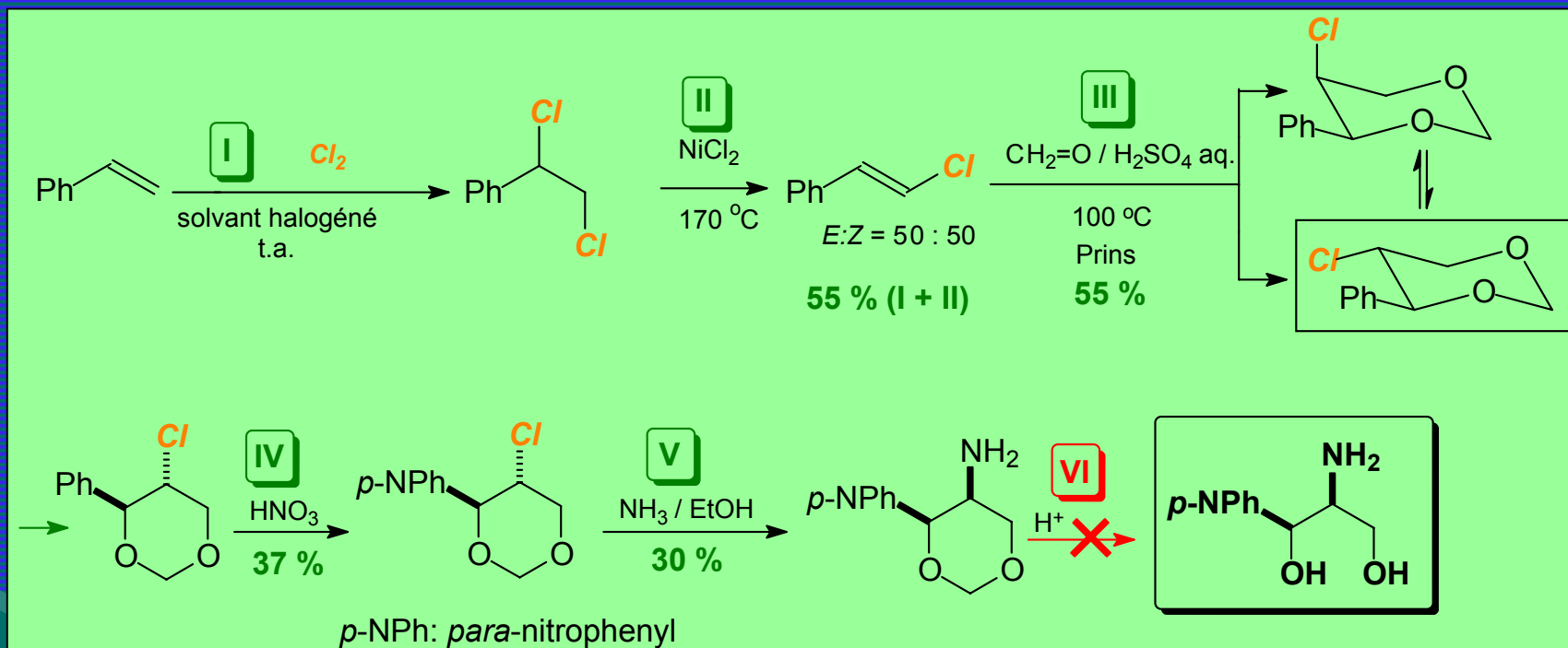
- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

### PERSPECTIVES DE RECHERCHE

# TRAVAUX DE THESE 1990 - 1994

« Hétérocycles saturés à cinq ou six chaînons (1,3-oxazolidines et 1,3-dioxanes) dérivés ou précurseurs du thréo-*p*-nitrophénylsérinol »

Chapitre 1: 5-Chloro-4-phényl-1,3-dioxanes, intermédiaires dans la synthèse de Chloromycétine®

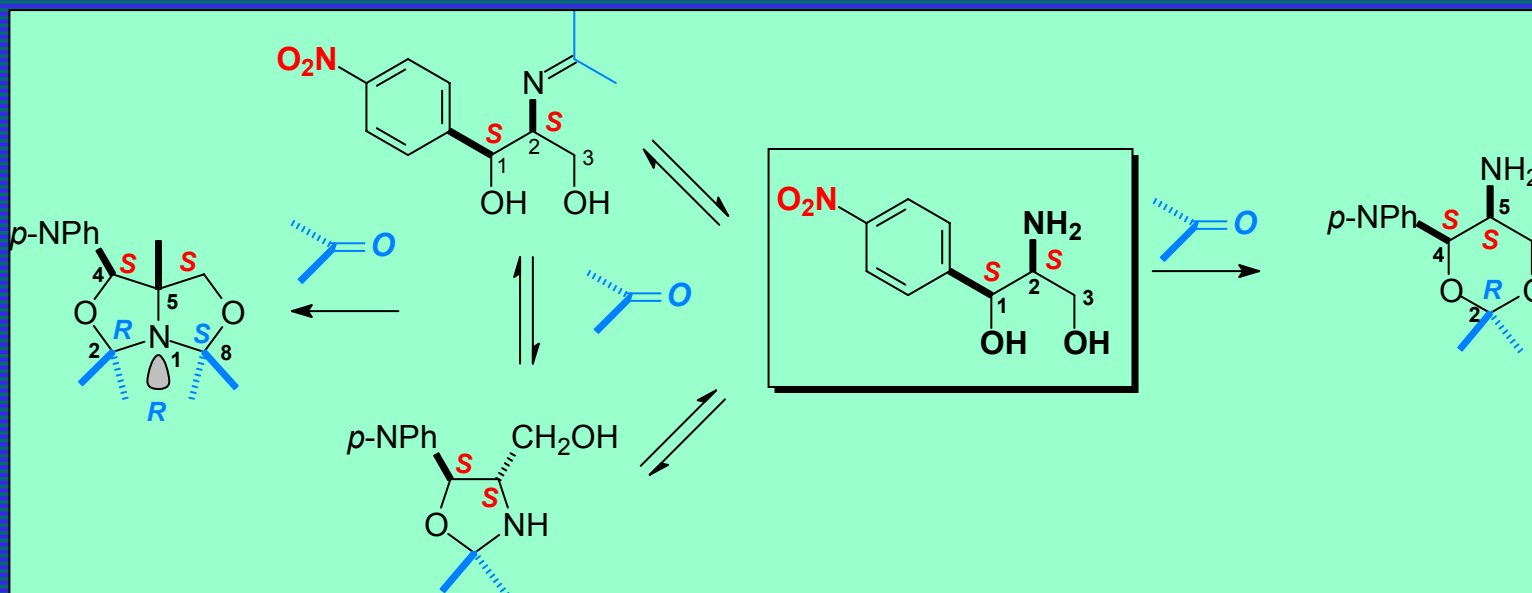


1. V. Vasilioni, M. Darabantu and C. Fodor  
Patent RO 98603/1987

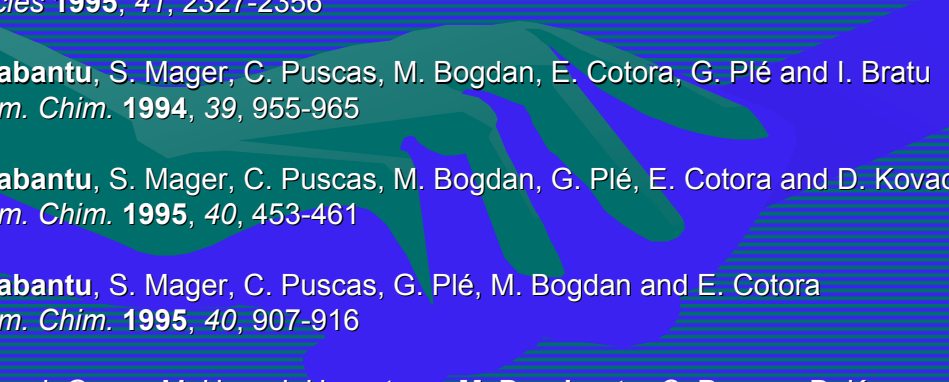
2. V. Vasilioni, M. Darabantu, C. Fodor and L. Fey  
Patent RO 98730/1987



## Chapitre 2: Synthèse de 1,3-oxazolidines et 1,3-dioxanes par cyclisation régiosélective et diastéréospécifique du *thréo-p*-nitrophénylsérinol



### Chapitre 3: Analyse structurale de 1,3-oxazolidines et 1,3-dioxanes dérivés ou précurseurs du *thréo-p*-nitro-phénylsérinol

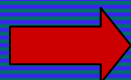
- 
1. **M. Darabantu**, S. Mager, G. Plé and C. Puscas  
*Heterocycles* **1995**, 41, 2327-2356
  2. **M. Darabantu**, S. Mager, C. Puscas, M. Bogdan, E. Cotoră, G. Plé and I. Bratu  
*Rev. Roum. Chim.* **1994**, 39, 955-965
  3. **M. Darabantu**, S. Mager, C. Puscas, M. Bogdan, G. Plé, E. Cotoră and D. Kovacs  
*Rev. Roum. Chim.* **1995**, 40, 453-461
  4. **M. Darabantu**, S. Mager, C. Puscas, G. Plé, M. Bogdan and E. Cotoră  
*Rev. Roum. Chim.* **1995**, 40, 907-916
  5. S. Mager, I. Grosu, M. Horn, I. Hopartean, **M. Darabantu**, C. Puscas, D. Kovacs and G. Plé  
*Romanian Chemical Quarterly Reviews*, **1995**, 3, 201-228

# SOMMAIRE

## *Curriculum Vitae*

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994



STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

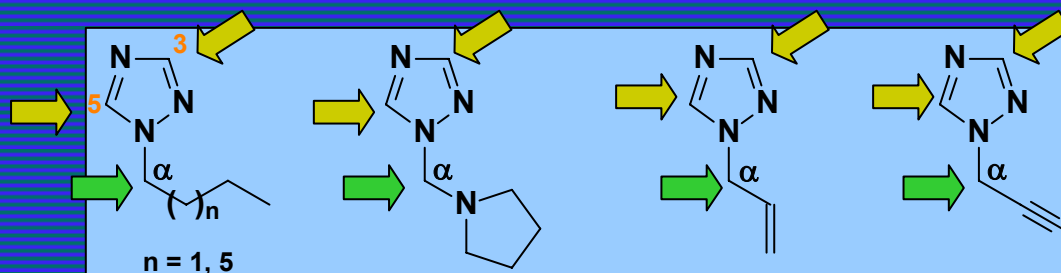
# STAGES POSTDOCTORAUX

I. Septembre 1996 – Août 1997

Stage à *Florida Center for Heterocyclic Compounds* Gainesville, U.S.A.

Pr. A. R. Katritzky

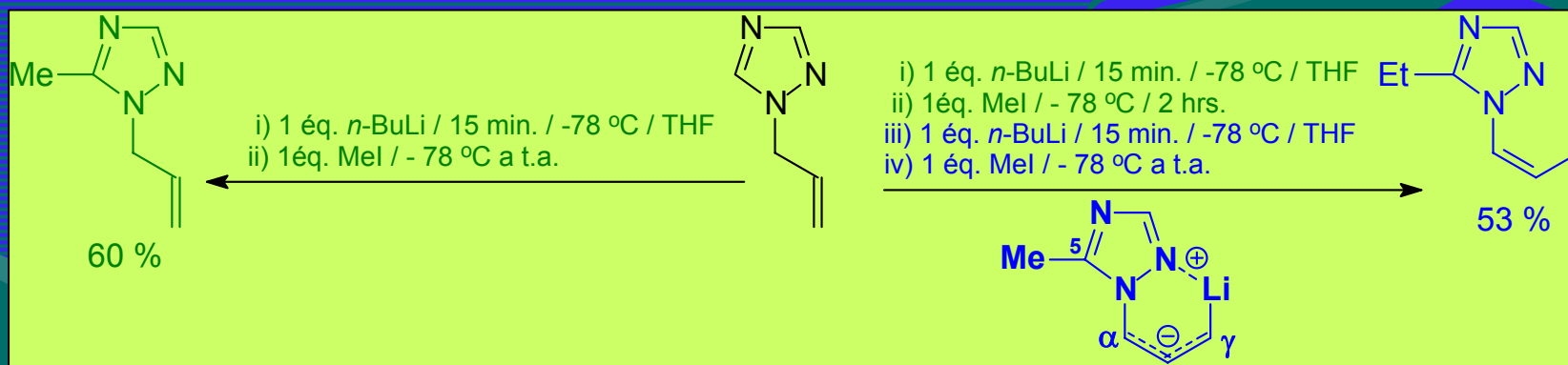
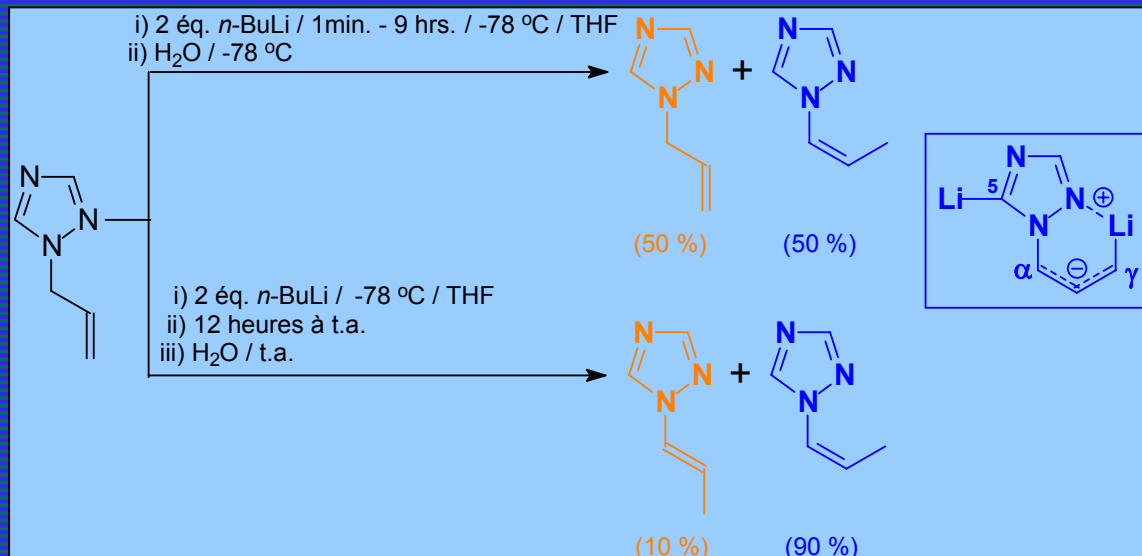
*Réactivité sélective de carbanions hybridés en  $sp^3$  et  $sp^2$  de 1,2,4-triazoles-1-substitués.  
Une approche comparative*



i) métallation:  $n$ -BuLi, LDA

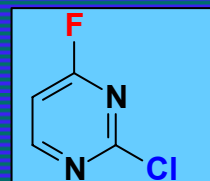
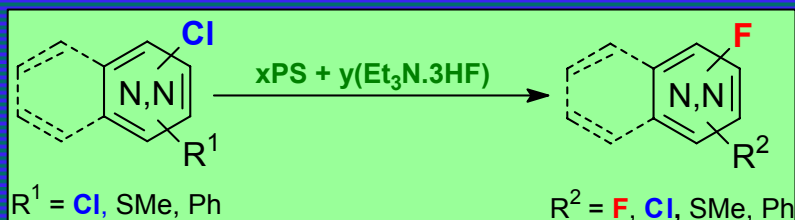
ii) fonctionnalisation:  $D_2O$ , RX,  $Ph_2CO$ ,  $PhNCO$

A.R. Katritzky, M. Darabantu, D. C. Aslan and D. C. Oniciu  
*J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4323-4332

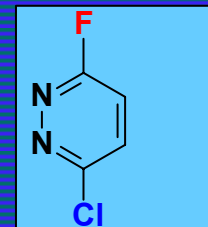


**II. Octobre 1999 - Avril 2000**  
**Stage à l' I. S. M. R. A. Caen, France**  
**Pr. J. C. Pommelet**

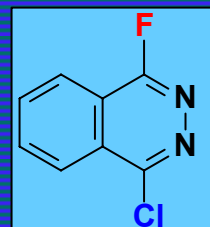
*La fluoration nucléophile sélective de chlorodiazines*



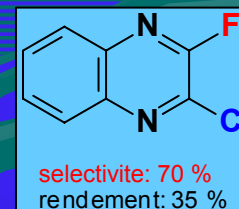
selectivite: 70 %  
rendement: 40 %



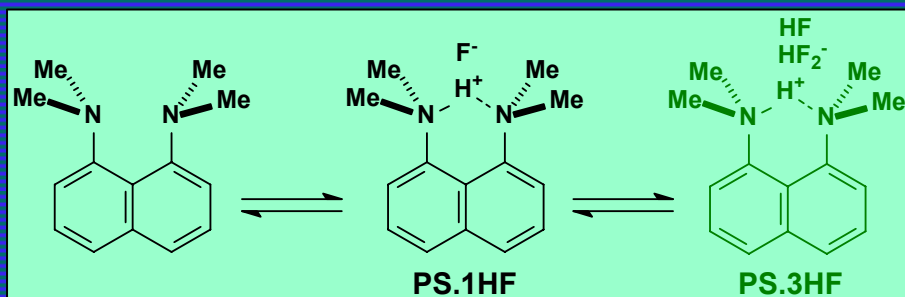
selectivite: 96 %  
rendement: 53 %



selectivite: 96 %  
rendement: 37 %



selectivite: 70 %  
rendement: 35 %



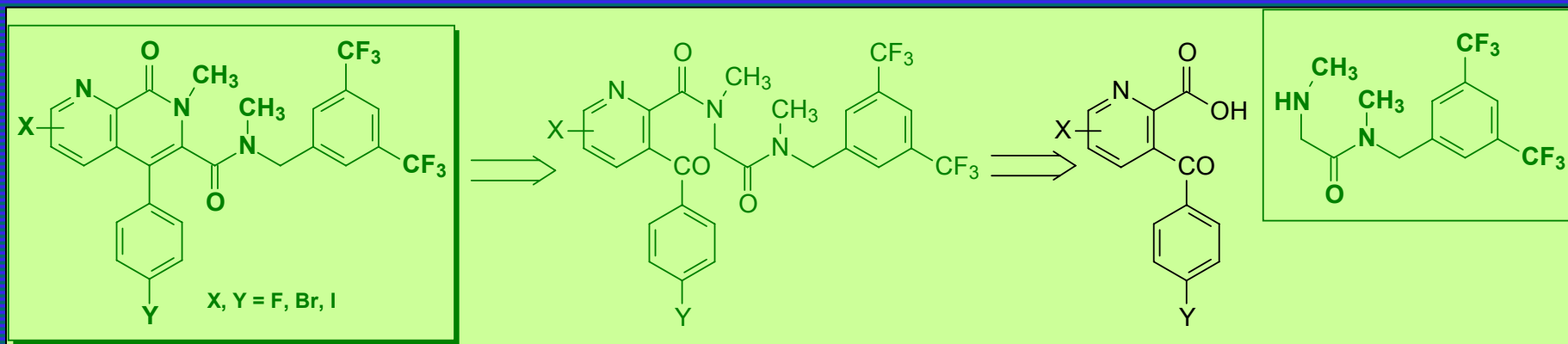
1. M. Darabantu, T. Lequeux, J. C. Pommelet, N. Plé, A. Turck and L. Toupet  
*Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 6763- 6767

2. M. Darabantu, T. Lequeux, J. C. Pommelet, N. Plé and A. Turck  
*Tetrahedron* **2001**, 57, 739-750

3. F. Toudic, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, M. Darabantu, T. Lequeux and J. C. Pommelet  
*J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 855-859

III. Mai 2000 – Septembre 2000  
Stage à l' I. S. M. R. A. Caen, France  
Pr. M. C. Lasne

*Synthèse et évaluation biologique de naphthyridones carboxamides halogénées*



C. Bagot-Guérét, M. D. Le Bas, S. Tymciu, **M. Darabantu**, P. Emond, D. Guilloteau, M. C. Lasne, A. Wijkhuisen, L. Barré and C. Perrio  
*Bioconjugate Chemistry* **2003**, 14(3), 629-643

# SOMMAIRE

## *Curriculum Vitae*

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

→ THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

→ I. La tautomérie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux

II. La tautomérie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques

III. Applications de la tautomérie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués

IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautomérie cycle-chaîne

V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire

VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés

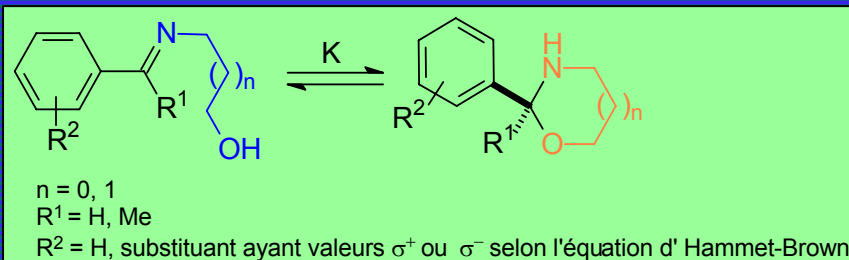
VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines

VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

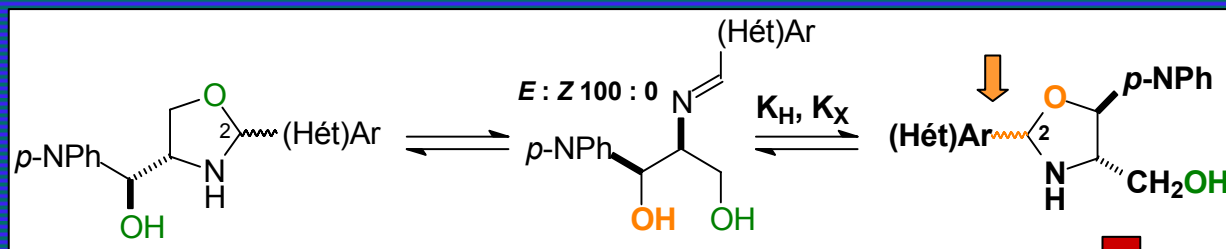
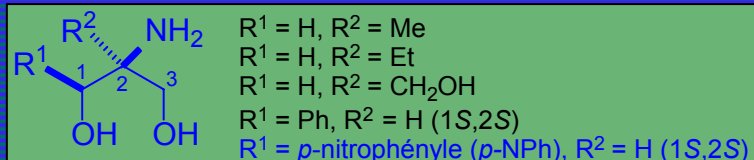
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

# THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

## I. La tautomérie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux



### sérinols



### La simple tautomérie cycle-chaîne:

le partenaire carbonylé est du type aromatique (Hét)arylaldéhyde  
 équilibre à cinq termes  
 simples bases de Schiff détectables (IR + RMN)

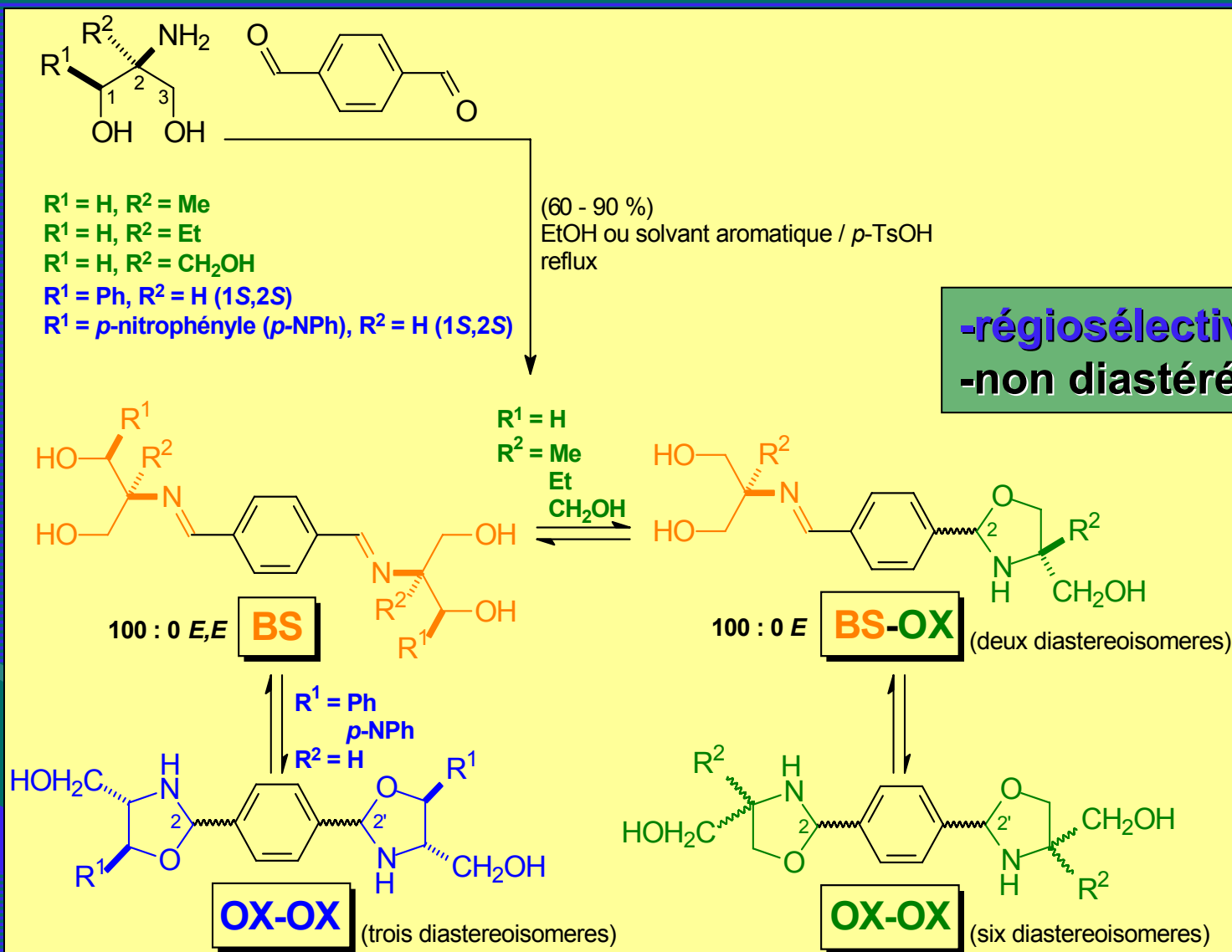
**-régiosélective**  
**-non diastéréosélective**

1. M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, C. Puscas and L. Gaina  
 Rev. Roum. Chim. **1997**, 42, 1137-1140

2. M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, E. Cotor, L. Gaina, L. Costas and A. Mates  
 Tetrahedron **1997**, 53, 1873-1890



**La double tautomérie cycle-chaîne:** équilibres complexes dépendent du type du sérinol de départ  
**doubles bases de Schiff détectables (IR et / ou RMN)**



# SOMMAIRE


## *Curriculum Vitae*

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

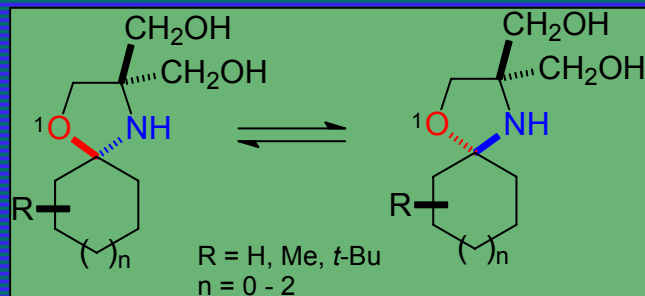
THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- 
- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
  - II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
  - III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
  - IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
  - V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
  - VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
  - VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines
  - VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

## II. La tautomérie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques

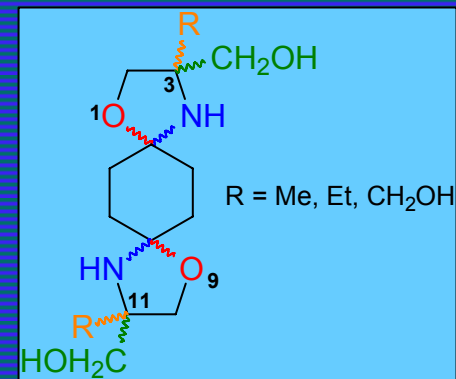
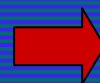
le partenaire carbonylé est du type aliphatique (cyclanones à 5 – 7 chaînons)  
bases de Schiff (formes chaîne) sont non détectables



**Simple tautométrie cycle-cycle:**

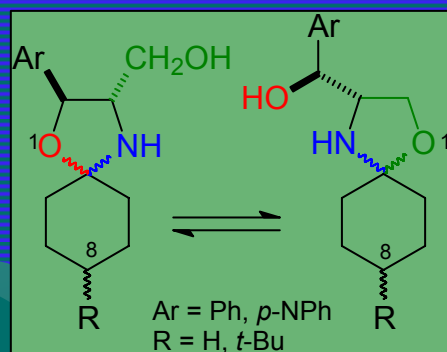
$R = H$ : **homomérique**

$R \neq H$ : **diastéréoisomérique**  
**2 stéréoisomères**



**Double tautométrie cycle-cycle :**

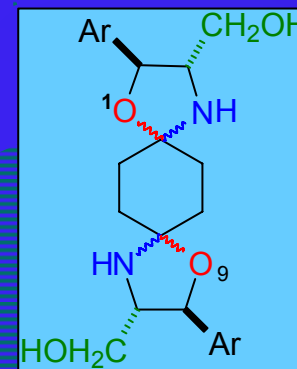
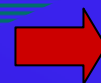
$R \neq CH_2OH$  **diastéréoisomérique** **4 stéréoisomères**     $R = CH_2OH$  **diastéréoisomérique**  
**2 stéréoisomères**



**Simple tautométrie cycle-cycle :**

$R = H$  **régioisomérique**  
**2 régioisomères**

$R \neq H$  **Régioisomérique et diastéréoisomérique**  
**4 stéréoisomères**



**Double tautométrie cycle-cycle :**

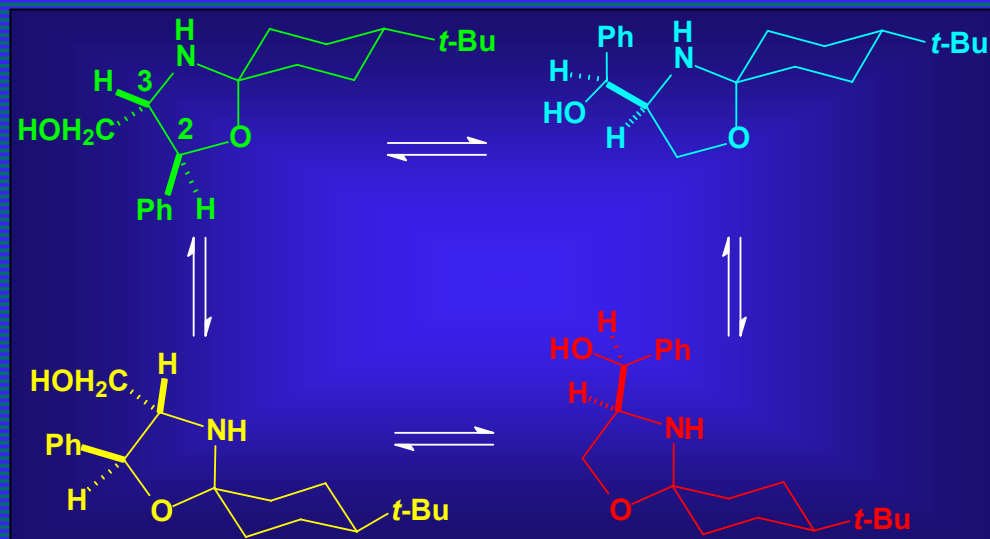
**Régioisomérique et diastéréoisomérique**  
**6 stéréoisomères**

## Caractéristiques:

- Equilibres rapides (voir instantanés)
- Les solvants chélatants (DMSO- $d_6$ , THF- $d_8$ ,  $CD_3COCD_3$ ) largement favorisent une seule forme

DMSO- $d_6$ : 100%  
CDCl $_3$ : 68 %

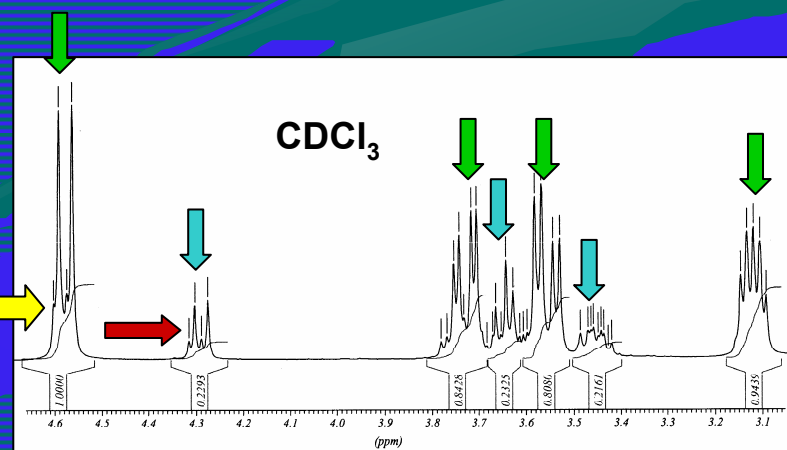
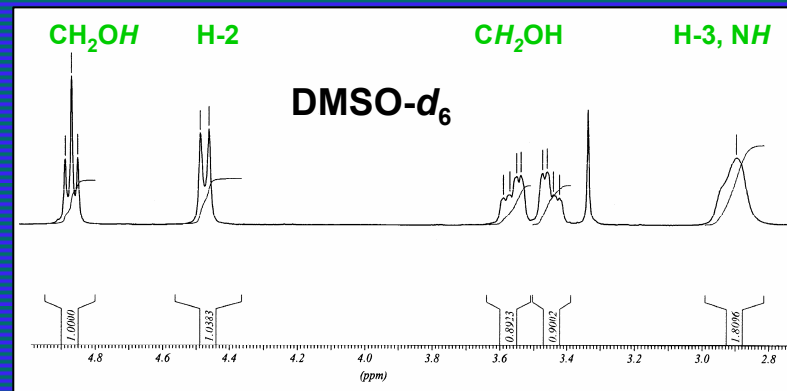
DMSO- $d_6$ : 0 %  
CDCl $_3$ : 14 %



DMSO- $d_6$ : 0 %  
CDCl $_3$ : 13 %

DMSO- $d_6$ : 0 %  
CDCl $_3$ : 5 %

$\Delta G$  (NH-eq.) = -2.72 kJ/mole (RMN)  
-3.64 kJ/mole (*ab initio* RHF / 3-21G\*)



1. M. Darabantu, G. Plé, C. Maieranu, I. Silaghi-Dumitrescu, Y. Ramondenc and S. Mager  
*Tetrahedron* **2000**, 56, 3799 – 3816

2. C. Maieranu, M. Darabantu, G. Plé, Y. Ramondenc and L. Toupet  
*Rev. Roum. Chim.* **2005** in press

# SOMMAIRE

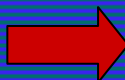
## *Curriculum Vitae*

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

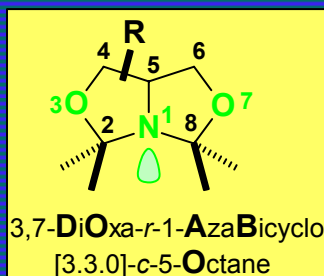
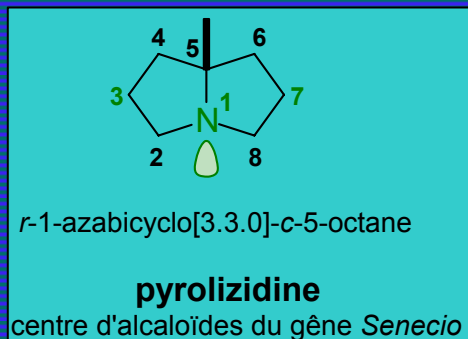
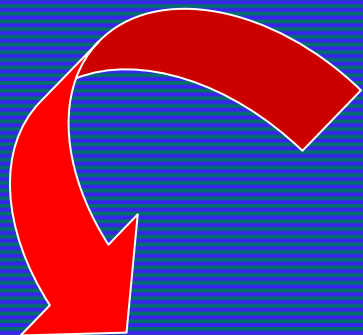
STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

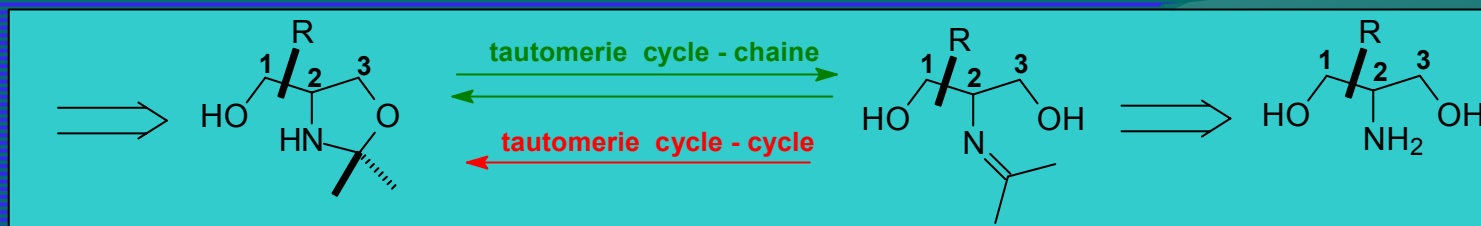
- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
-  III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

### III. Applications de la tautomérie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués



**DOABO**



Groupe *O,N,O*-double protectrice  
dans la chimie des sérinols  
**1950'**

Conservants  
Plastifiants  
Adjuvants cosmétiques  
➤ 80 Brevets  
**1960 - 1980**

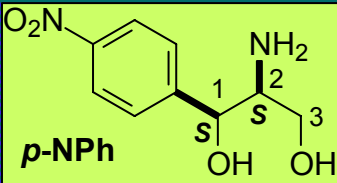
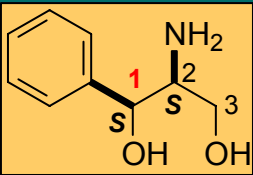
Biocides  
**1985-1990**

Anticancereux  
**1990**

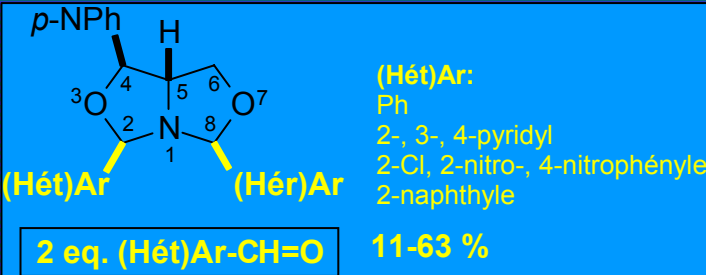
Systèmes transporteurs  
lypophiles  
**2002**

# A partir des sérinols C-1-substitués selon la tautomérie cycle - chaîne

A: deux électrophiles i d e n t i q u e s: **diastéréosélectivité *tout cis* complète** sous contrôle thermodynamique

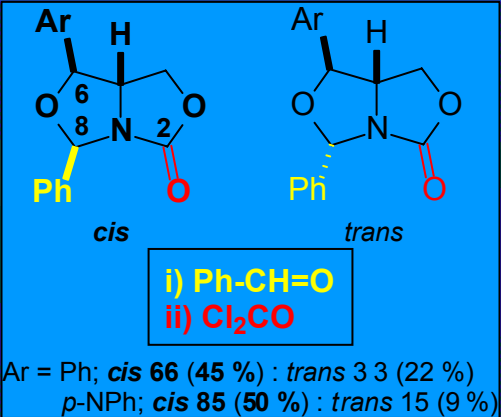


*simple*

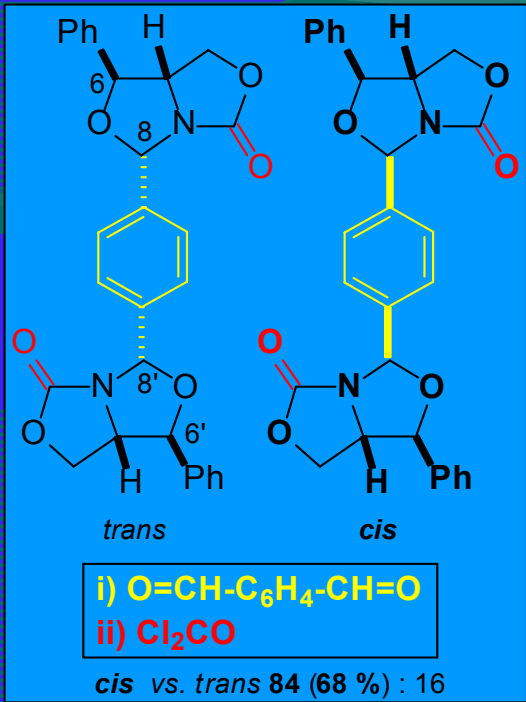


B: deux électrophiles d i f f é r e n t s:

*simple*



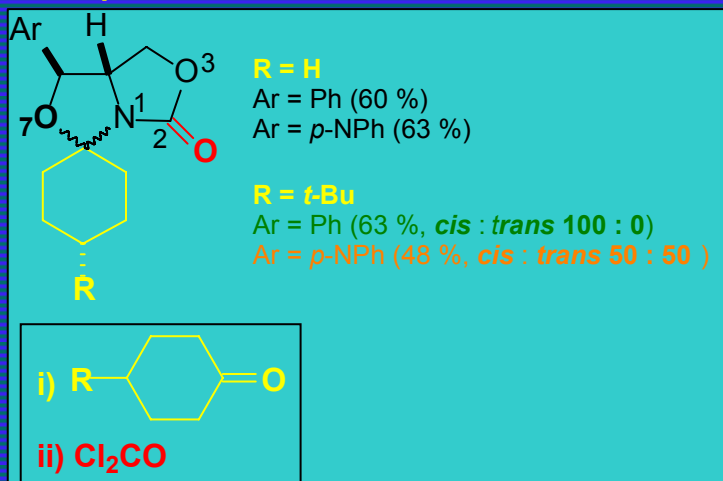
C: deux électrophiles d i f f é r e n t s:  
*double*



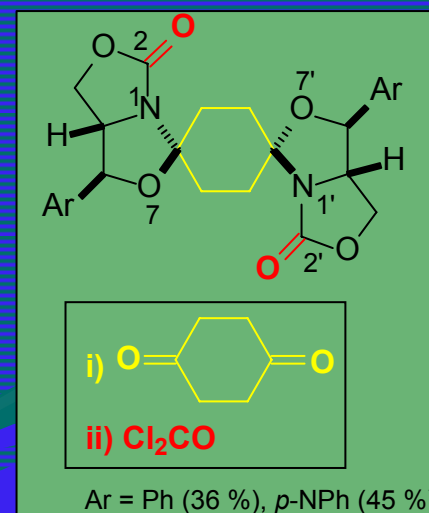
# A partir des sérinols C-1-substitués selon la *simple* et *double* tautomérie cycle - cycle

Deux électrophiles différents:

*simple*



*double*



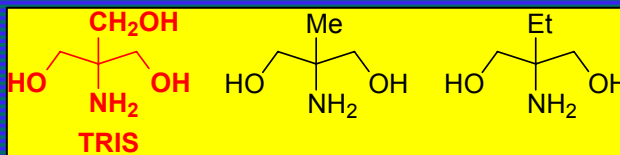
1. M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, L. Gaina, E. Cotor, A. Mates and L. Costas  
*Tetrahedron* **1997**, 53, 1891-1908

2. C. Maieranu, M. Darabantu, G. Plé, Y. Ramondenc and L. Toupet  
*Rev. Roum. Chim.* **2004** in press

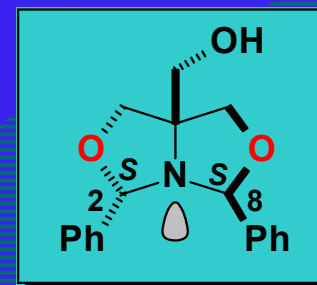
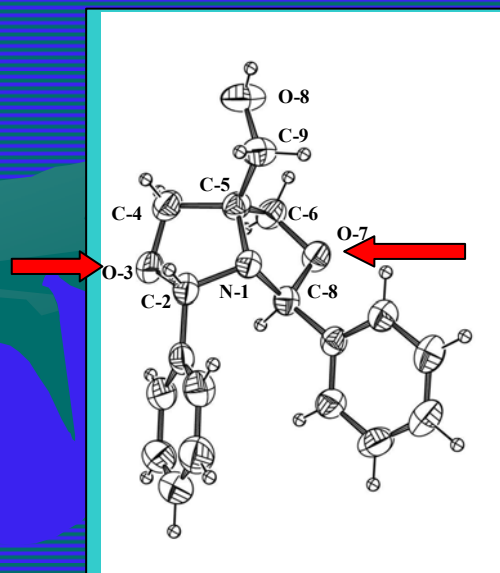
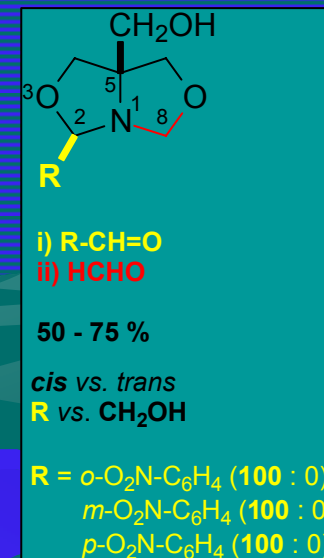
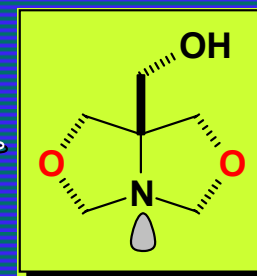
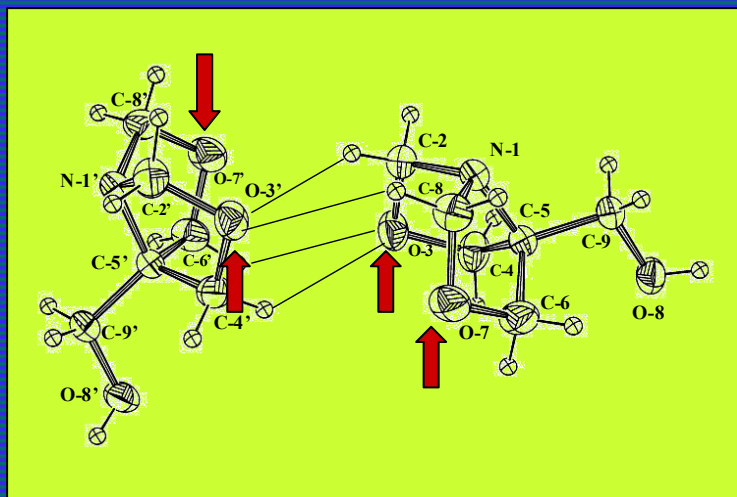
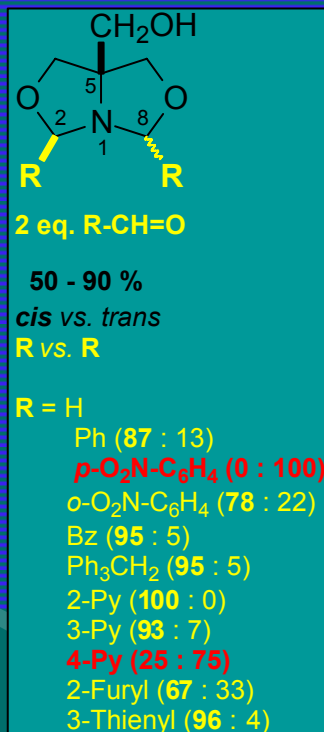


# A partir des sérinols C-2-substitués selon la *simple tautomérie cycle - chaîne*

Même  
électrophile

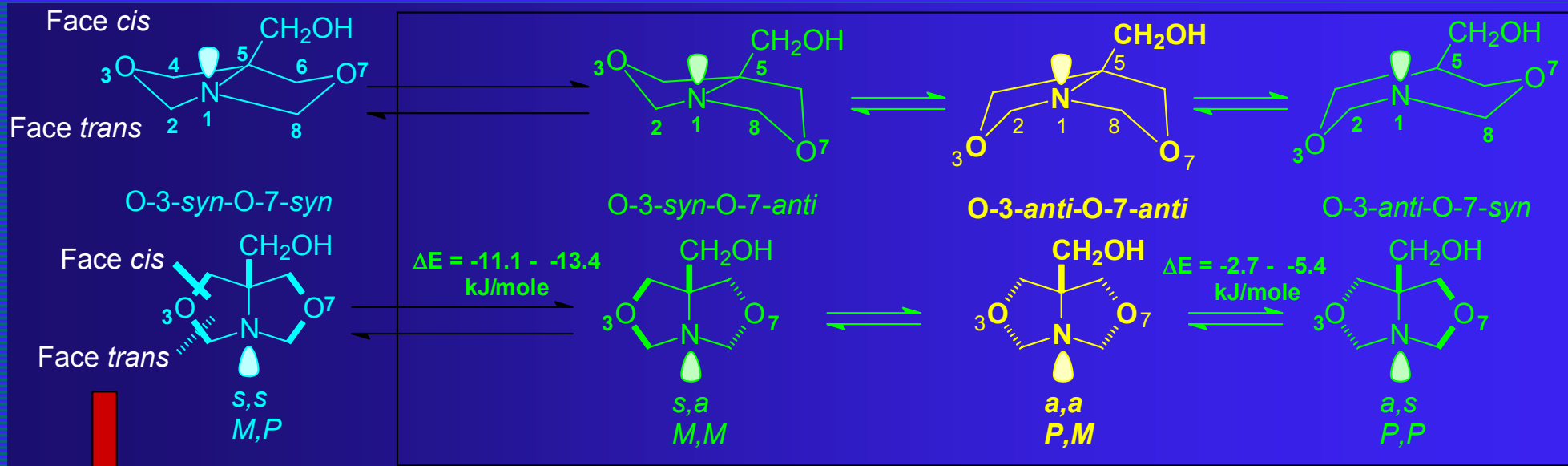


Electrophiles  
différents



Calculs *ab initio* RHF / 6-31G\* vs.  $^1\text{H}$ -RMND

Conformation:  
gelée au dessous de 260 K ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  
encore mobile à 100 K (Toluène- $d_8$ )



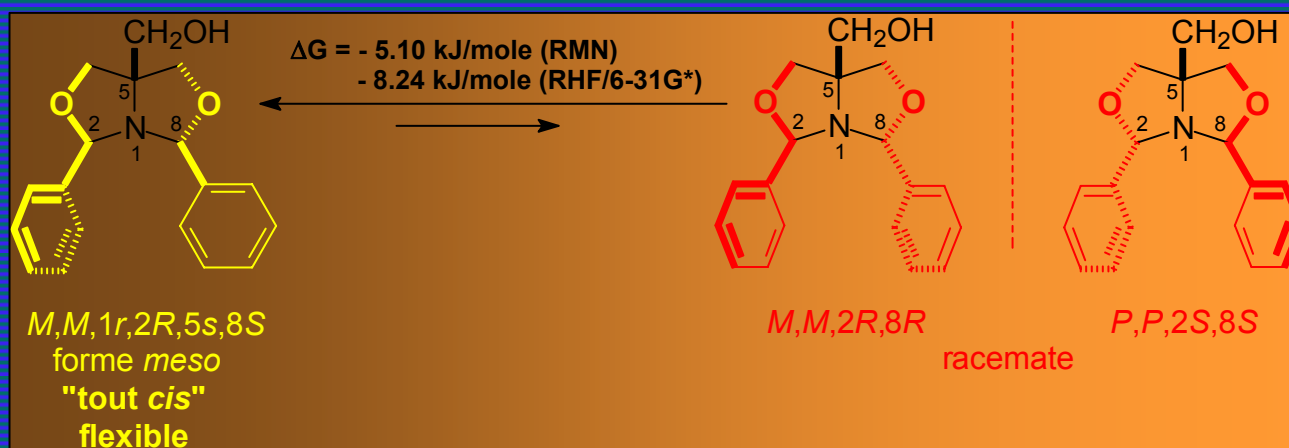
## Molécule hétérofaciale

1. M. Darabantu, G. Plé, C. Maïereanu, I. Silaghi-Dumitrescu, Y. Ramondenc and S. Mager  
*Tetrahedron* **2000**, 56, 3799 – 3816

2. C. Maïereanu, M. Darabantu, E. Condamine, G. Plé, Y. Ramondenc, M. Fazekas, M. Pintea and C. Berghian  
*Heterocyclic Commun.* **2003** in press

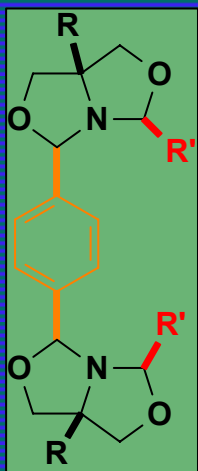
3. C. Maïereanu, L. Toupet, E. Condamine, I. Silaghi-Dumitrescu, G. Plé, Y. Ramondenc and M. Darabantu  
*Rev. Roum. Chim.* **2004**, 49(7) 595-602

## Calculs *ab initio* RHF / 6-31G\* vs. <sup>1</sup>H-RMND vs. Effets anomériques

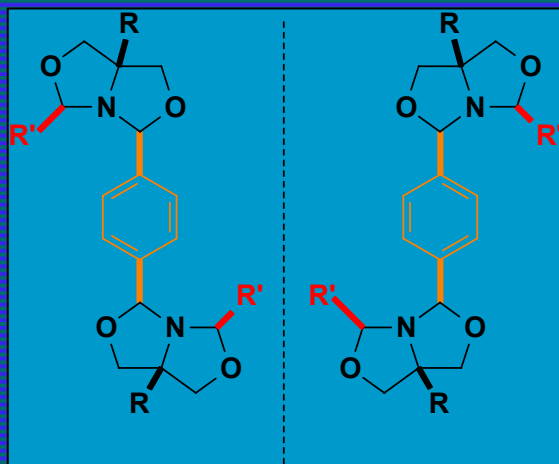


**M. Darabantu**, C. Maieranu, I. Silaghi-Dumitrescu, L. Toupet, E. Condamine, Y. Ramondenc, C. Berghian, G. Plé and N. Plé.  
*Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 12, 2644 – 2661

## A partir des sérinols C-2-substitués selon la *double tautomérie cycle - chaîne*



*unlike*



*like*

Electrophiles  
différents

- i)  $p\text{-O}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{O}$
- ii)  $\text{R}'\text{CH}=\text{O}$

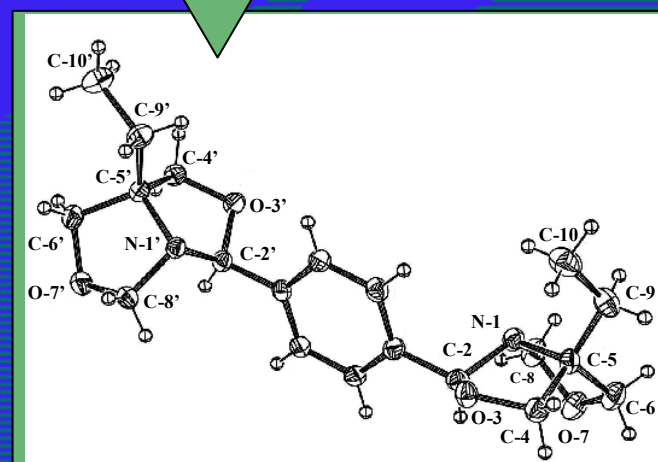
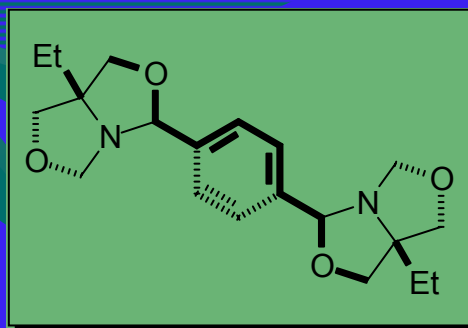
En solution [selon  $^1\text{H}$ -RMN /  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ]

Stereochimie locale: "**tout cis**" 100 %

Stereochimie globale *unlike* – *like*: selon  $\text{R}'$

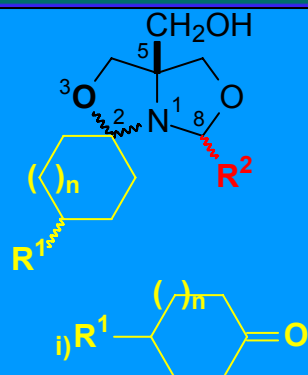
R	$\text{R}'$	Rend. (%)	<i>unlike</i> : <i>like</i>
$\text{CH}_2\text{OH}$	<b>H</b>	47	50 : 50
Me	<b>H</b>	40	50 : 50
<b>Me</b>	<b>Ph</b>	<b>62</b>	<b>100 : 0</b>
<b>Me</b>	$p\text{-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$	<b>19</b>	<b>100 : 0</b>
Et	<b>H</b>	62	50 : 50
<b>Et</b>	<b>Ph</b>	<b>64</b>	<b>100 : 0</b>

A l'état solide: selon RX *unlike*



# A partir des sérinols C-2-substitués selon la *simple* et *double* tautomérie cycle - cycle

## Electrophiles différents *simple*



ii)  $R^2\text{CH}=\text{O}$

50 - 75 %

$R^2$  vs.  $\text{CH}_2\text{OH}$ : *cis* vs. *trans*

$n = 1$ ;  $R^1 = \text{H}$ ;  $R^2 = p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$  (100 : 0)

$n = 1$ ;  $R^1 = \text{H}$ ;  $R^2 = m\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$  (100 : 0)

$n = 0$ ;  $R^1 = \text{H}$ ;  $R^2 = \text{Ph}$  (97 : 3)

$n = 2$ ;  $R^1 = \text{H}$ ;  $R^2 = \text{Ph}$  (78 : 22)

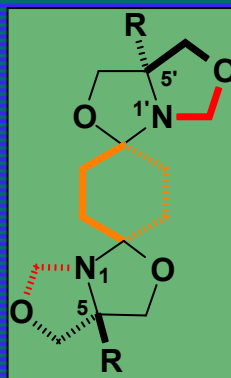
O-3 vs.  $R^1$  *cis* vs. *trans*

$n = 1$ ;  $R^1 = t\text{-Bu}$ ;  $R^2 = \text{H}$  (94 : 6)

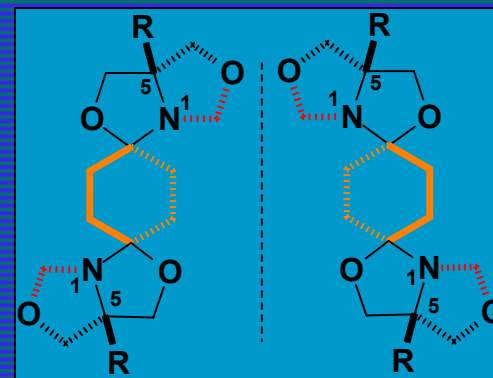
$R^1$  vs. O-3;  $R^2$  vs.  $\text{CH}_2\text{OH}$  "tout *cis*"

$n = 1$ ;  $R^1 = t\text{-Bu}$ ;  $R^2 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$  (100 : 0)

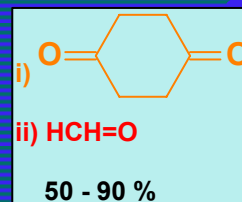
## Electrophiles différents *double*



*unlike*



*like*



$R = \text{CH}_2\text{OH}$ , 50 : 50 *unlike* : *like*

$R = \text{Me}$ , 50 : 50 *unlike* : *like*

$R = \text{Et}$ , 10 : 90 *unlike* : *like*

C. Sarbu, D. Casoni, M. Darabantu and C. Maieranu  
*J. Pharm. Biomed. Anal.* 2004, 35(1), 213 – 219

# SOMMAIRE

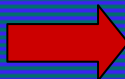
## *Curriculum Vitae*

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

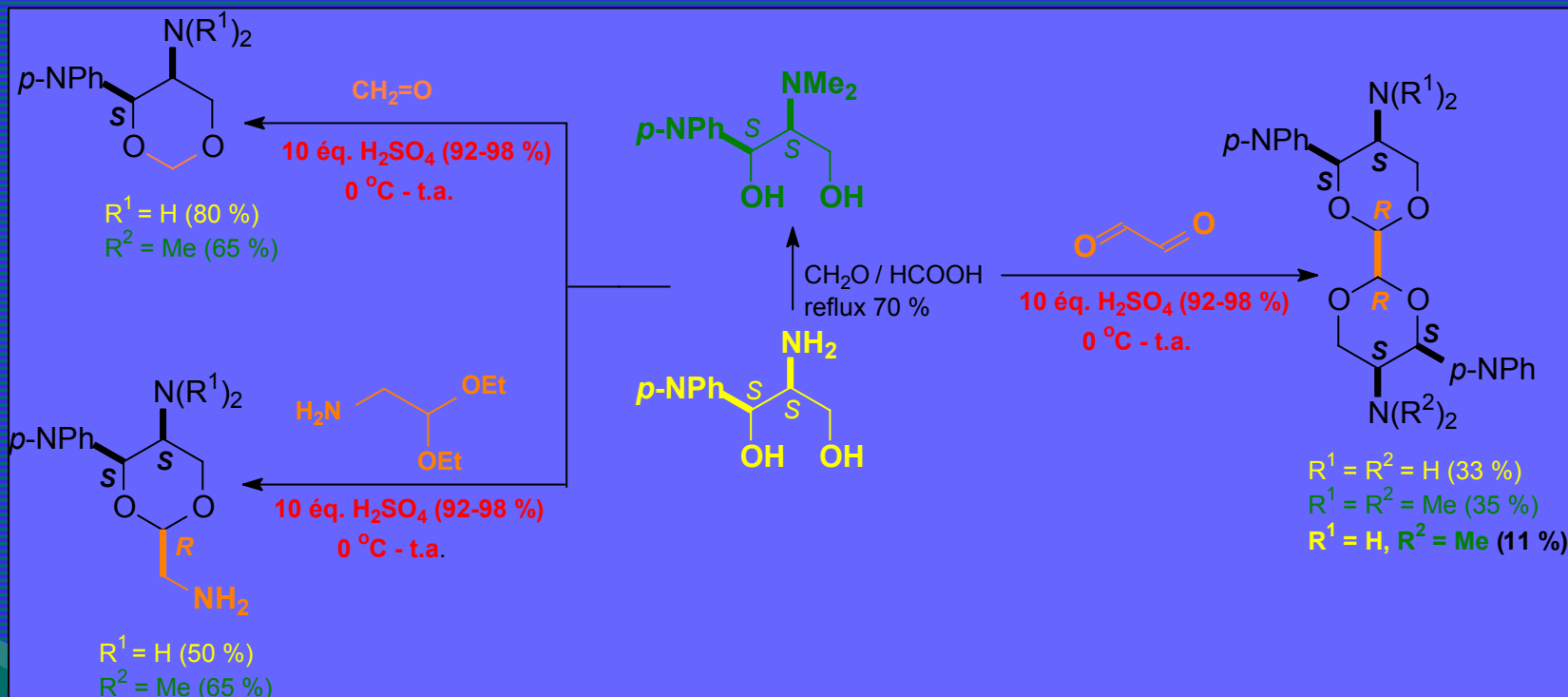
THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
-  IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

## IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautomérie cycle-chaîne

**5-Amino-1,3-dioxanes:** annulation temporaire de la nucléophilie du groupement amino  
 $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.,  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{HX}$  (X = Br, Cl).

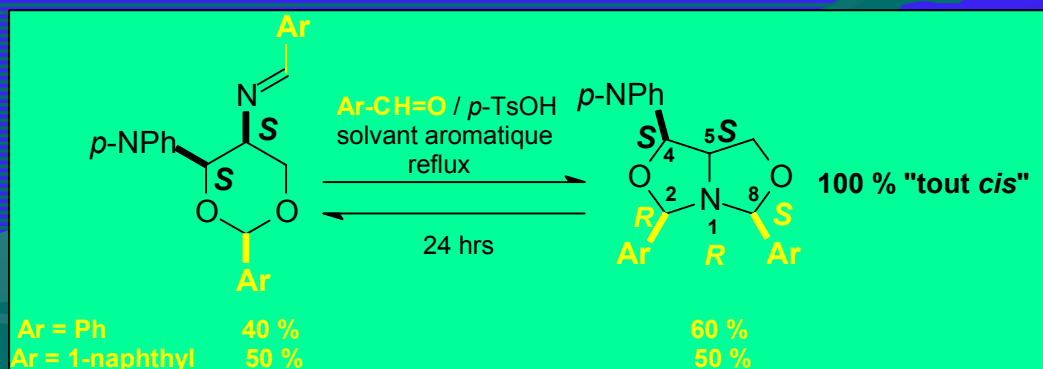


**Caractéristiques:** conformation rigide  
pureté énantiomérique: 100 %  
non-épipimérisables

**Bases de Schiff 1,3-dioxaniques:** obtenues par réactivité détournée du *p*-nitrophénylsérinol avec les aldéhydes aromatiques...



...et leur rearrangement en leurs isomères de constitution correspondants





# SOMMAIRE

## *Curriculum Vitae*

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

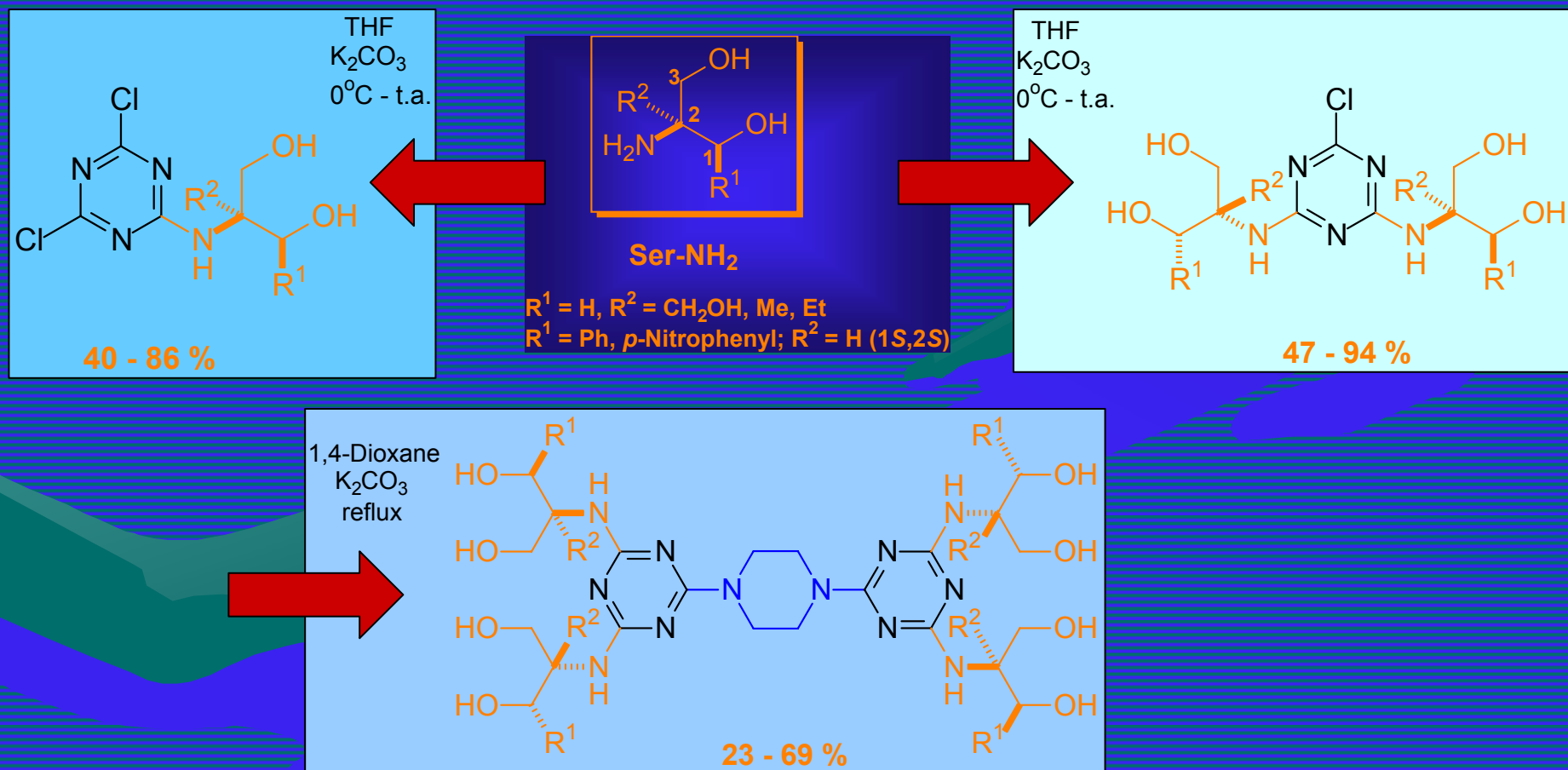
- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
-  V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

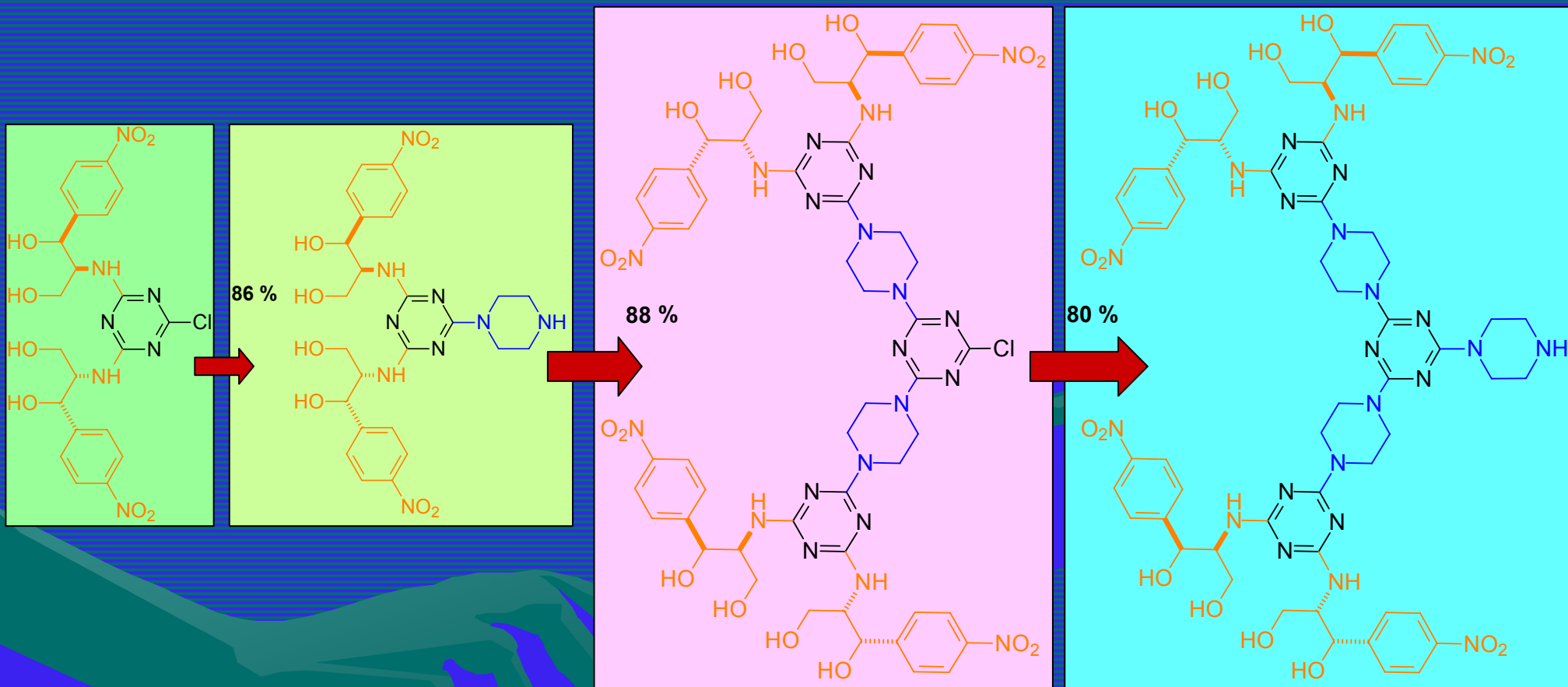
## V. Synthèse de s-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire

### 1. Structures "ouvertes": la réaction entre les sérinols et la 2,4,6-trichlorotriazine.

#### Building-blocks

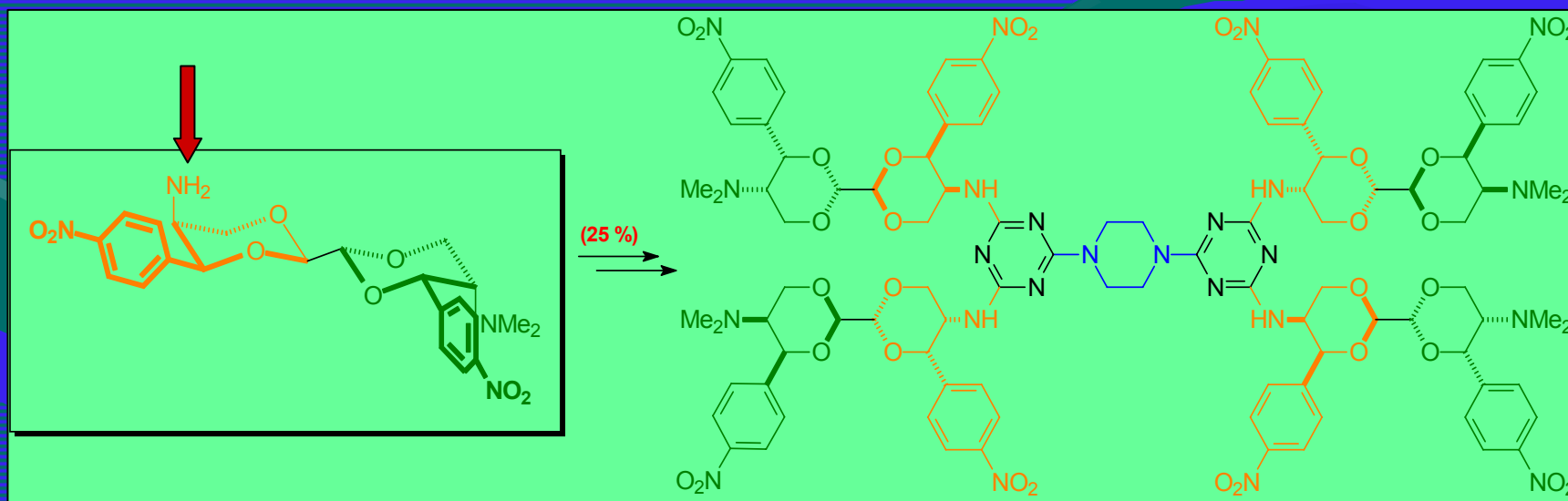
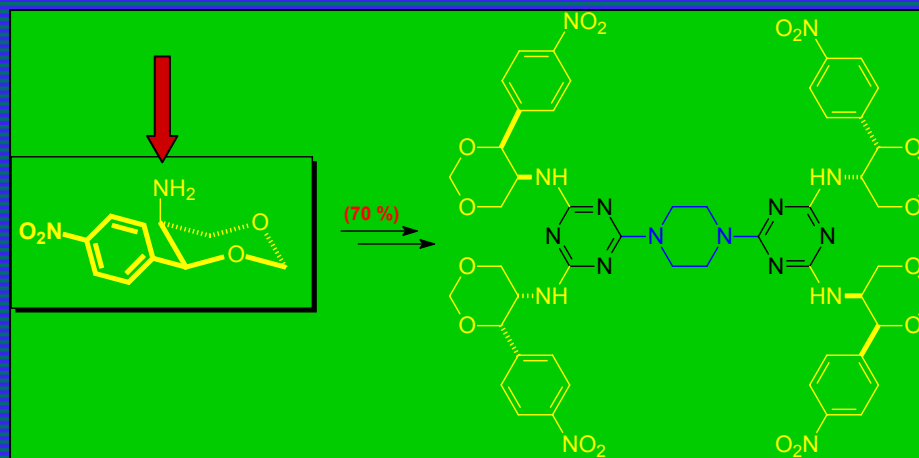


**Synthèse répétitive et *sans-protection*:**

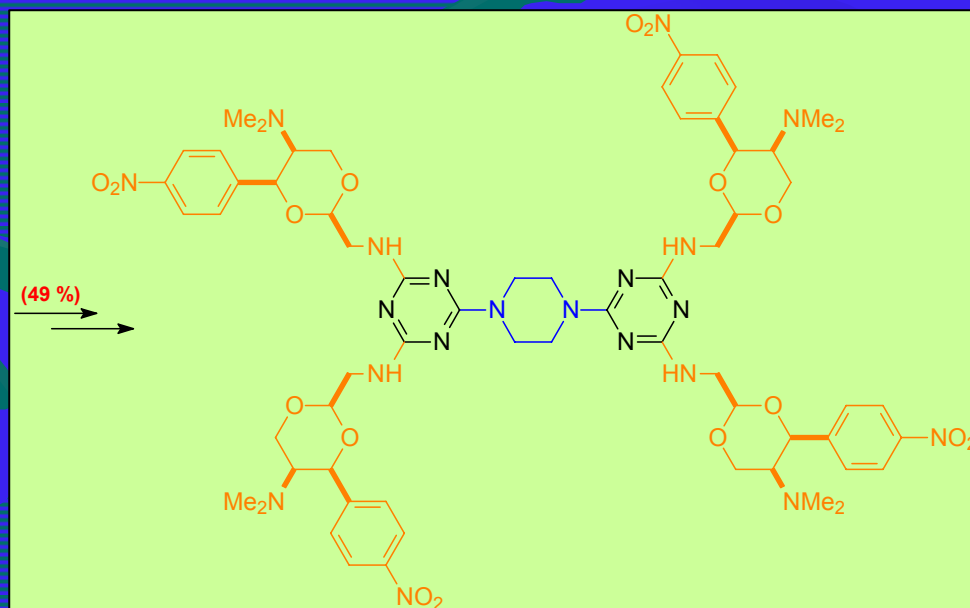
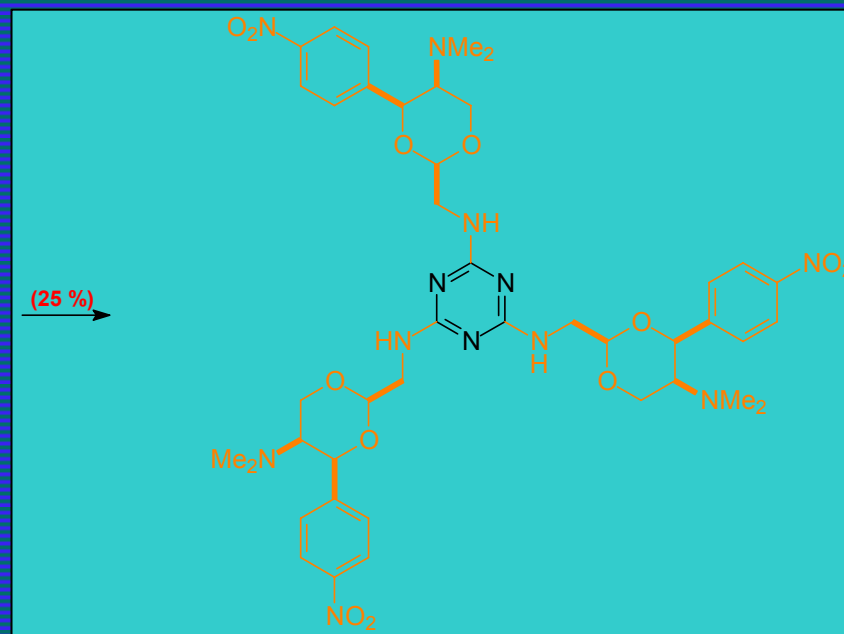
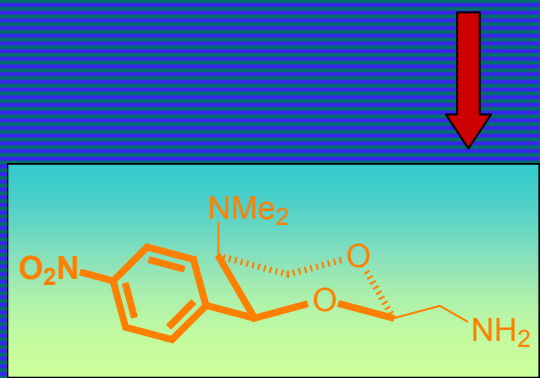


## 2. Structures "fermés": la réaction entre les acétals cycliques (amino-1,3-dioxanes) des nitrophénylsérinols et la 2,4,6-trichlorotriazine.

Jonction uniquement **axiale** du motif triazinique au nucléophile, ax.-5-amino-1,3-dioxanique *encombré*:



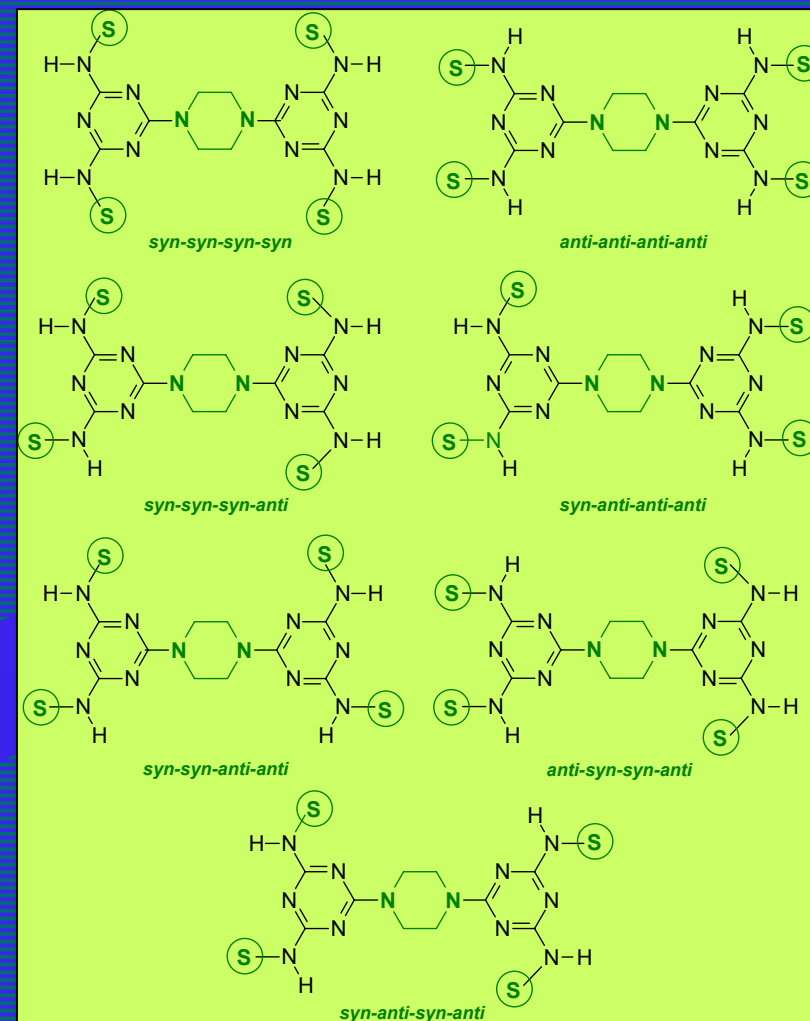
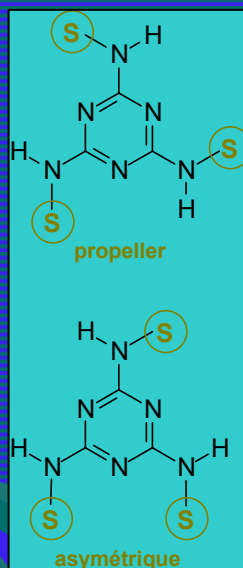
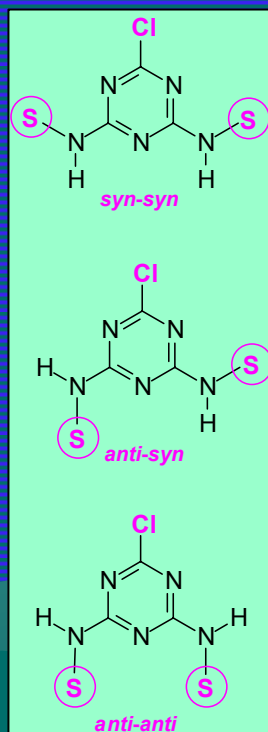
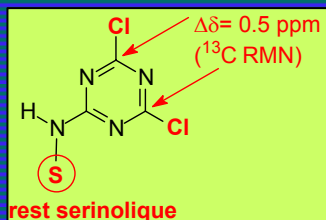
Jonction uniquement **équatoriale** du motif triazinique au nucléophile éq.-2-méthylamino-1,3-dioxanique, *dégagé*:

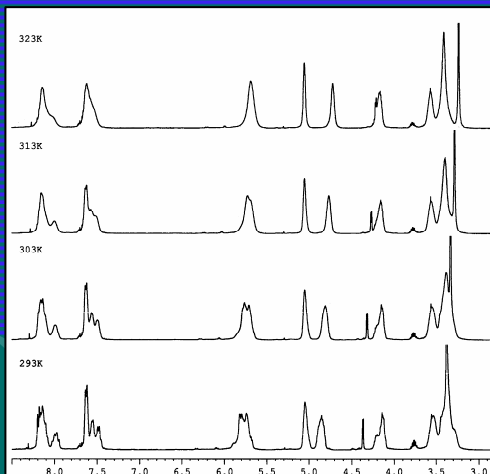
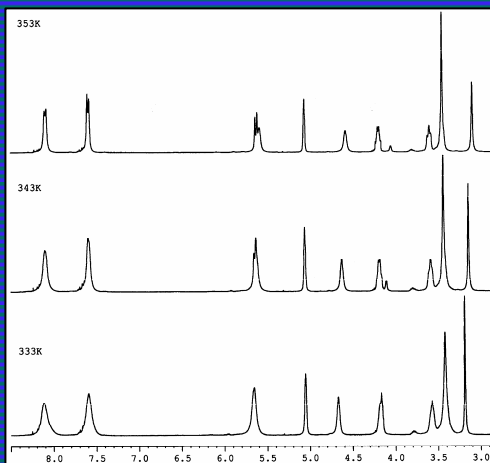


# Stéréochimie des s-triazines sérinologiques

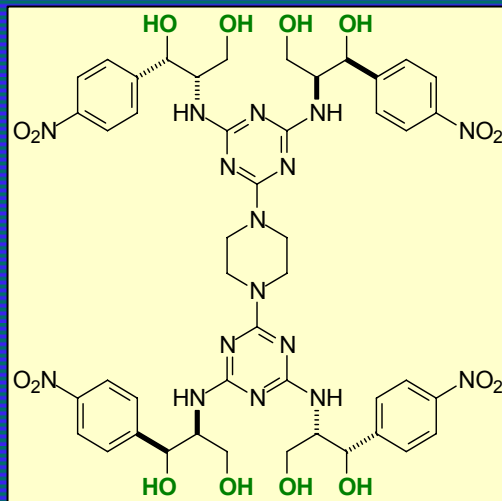
☞ à température ambiante, rotamérie complexe créée par le caractère de double liaison partielle  $C^{sp^2}$  (triazine) – N (sérinol)

☞ rotamérie dépendante du: reste sérinologique (“ouvert” vs. “fermé”), solvant, température

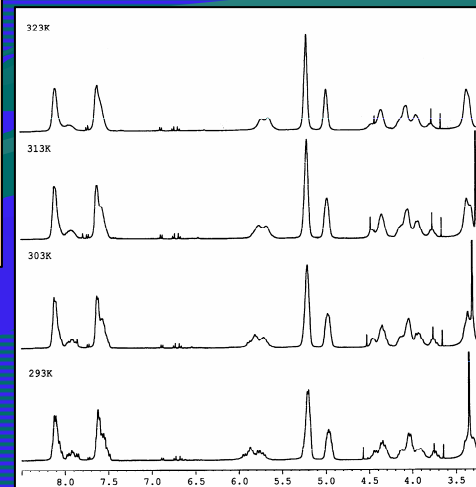
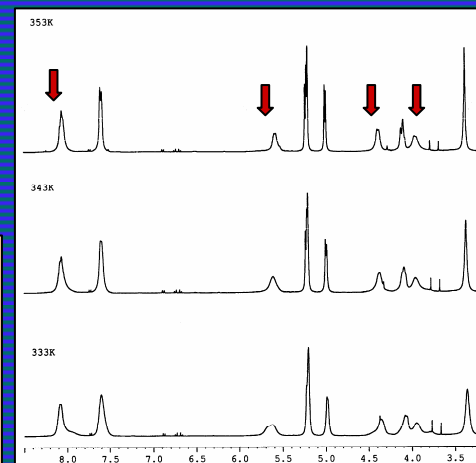
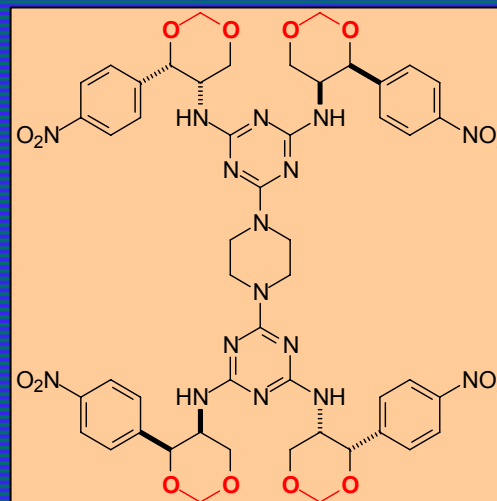




353 K



353 K



1. M. Pinteau, M. Darabantu, M. Fazekas, P. Lameiras, C. Berghian, I. Delhom, C. Bele and N. Plé  
*Heterocyclic Commun.* **2004** in press

2. M. Fazekas, M. Darabantu, M. Pinteau, P. Lameiras, C. Bele, C. Berghian and N. Plé  
*Heterocyclic Commun.* **2004** in press

# SOMMAIRE

## *Curriculum Vitae*

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

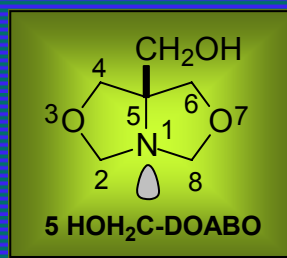
- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
-  VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl-diazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

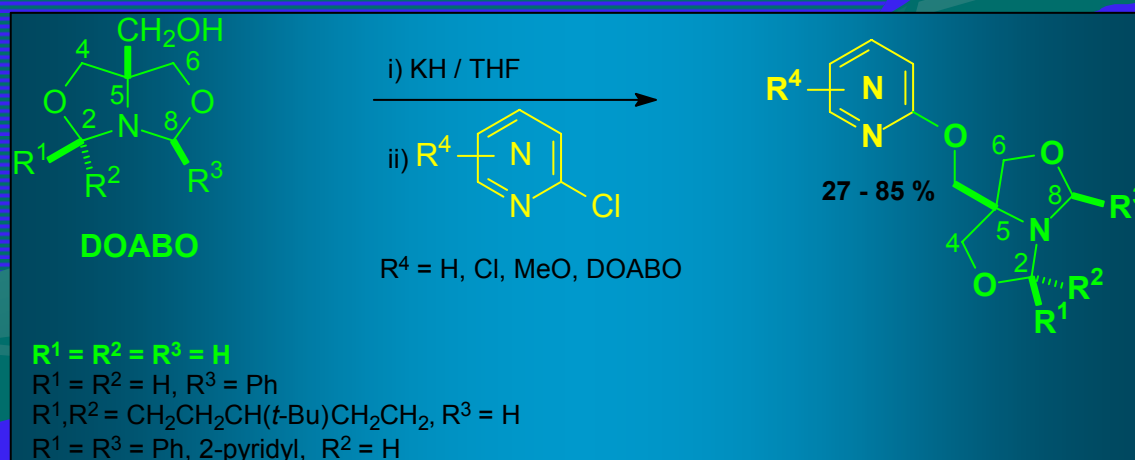


## VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés

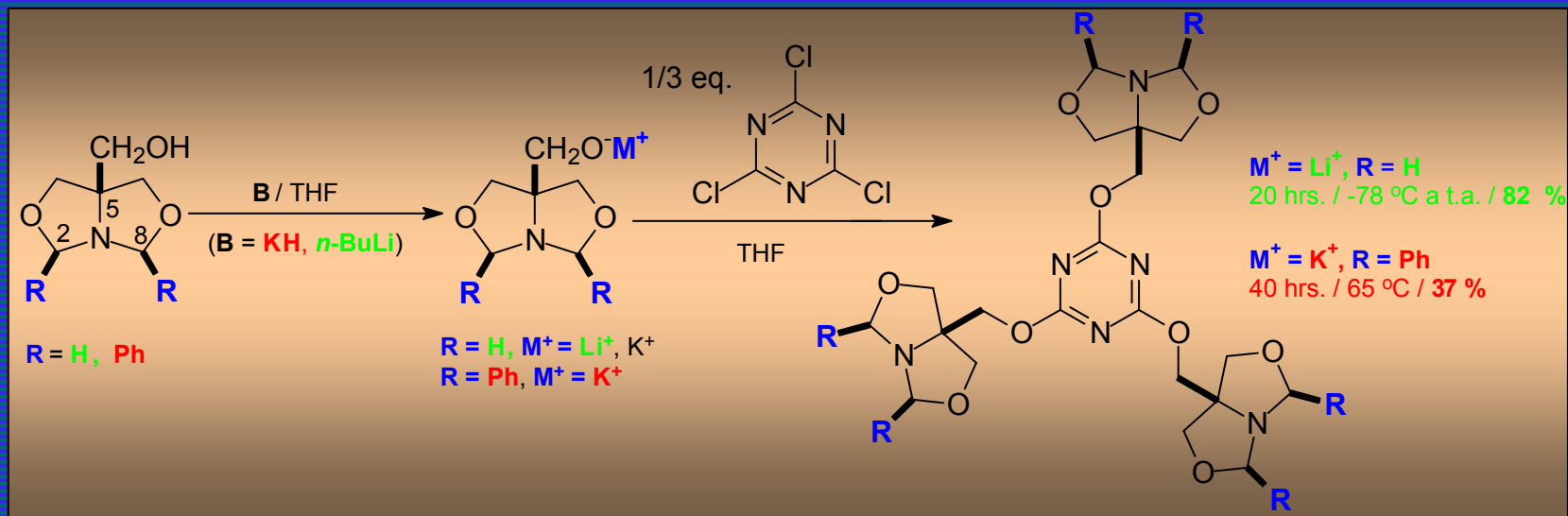
### 3,7-Dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines



Voie de fonctionnalisation rapide et très simple dans la série diazinique:

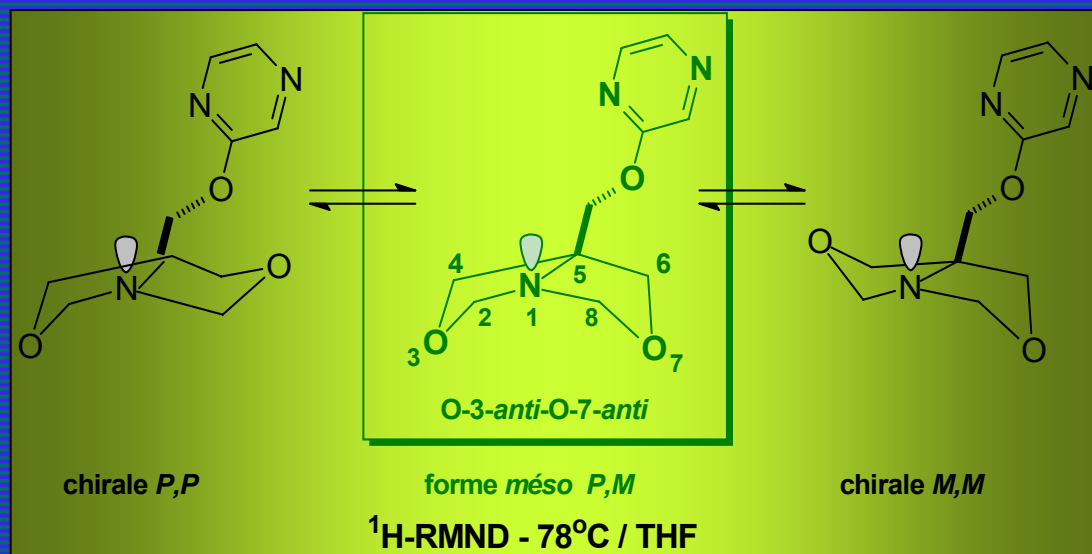


## Voie de fonctionnalisation versatile dans la série s-triazinique:



# Composés comportant un seul bicycle DOABO:

- double inversion diastéréoisomérique = une inversion énantiomérique (<sup>1</sup>H RMND)
- conformation gelée: **forme méso**

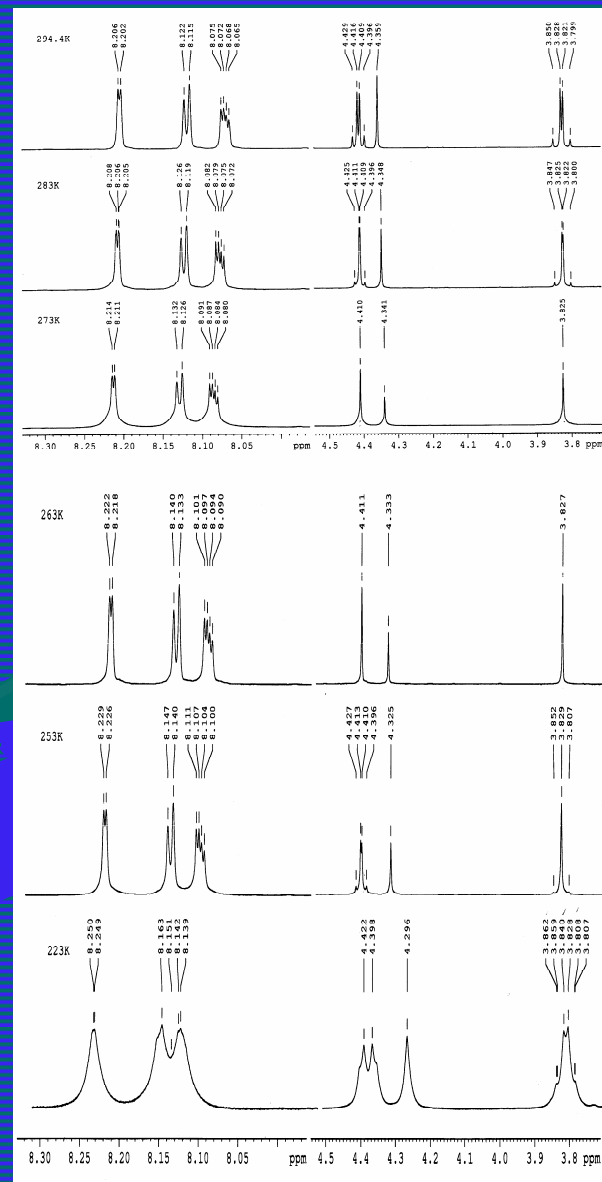


$\Delta G^\ddagger = 55 - 56.0 \text{ kJ/mol}$ , rigide à -78 °C dans le THF (Eyring)

294 K

273 K

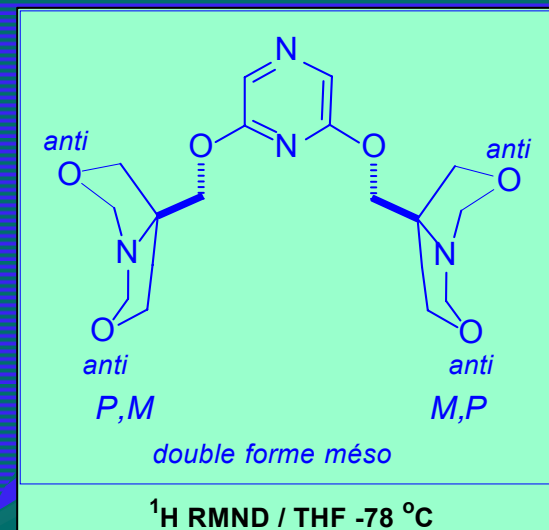
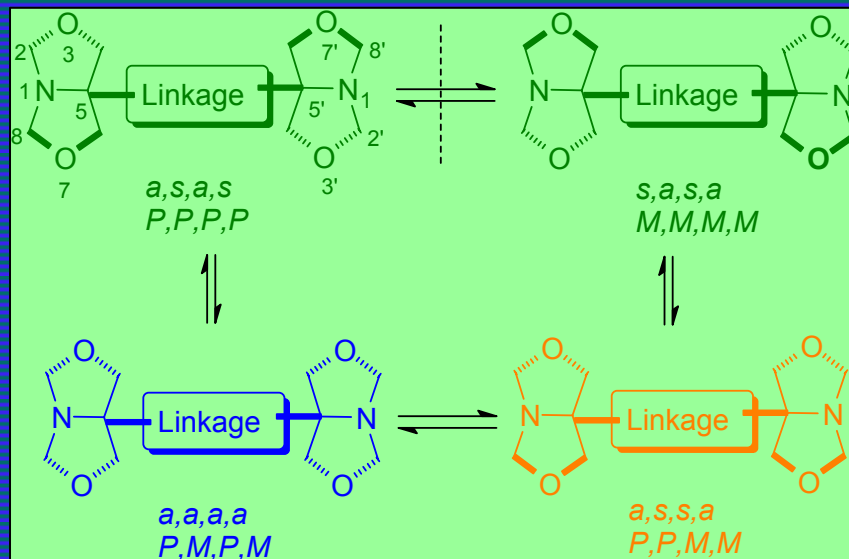
253 K



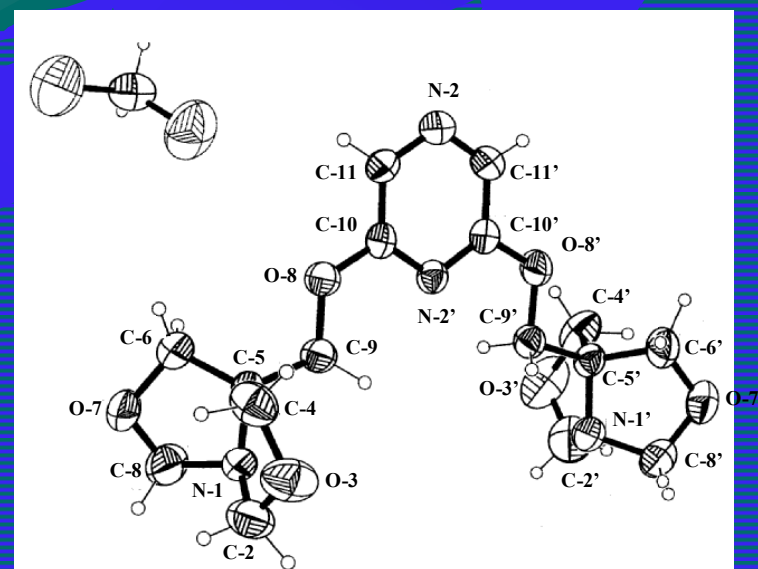
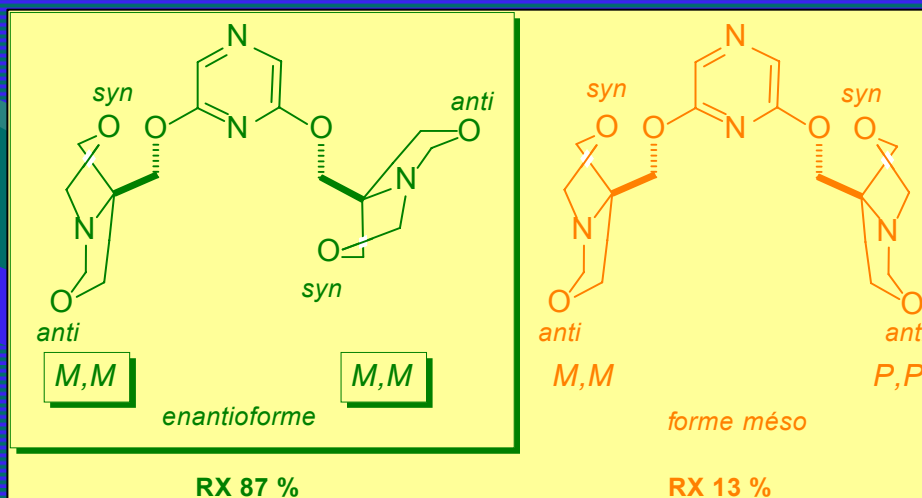
## Composés comportant deux bicycles DOABO:

### en solution ( $^1\text{H}$ RMND):

- équilibre à quatre termes, deux enantiomères et deux formes *méso*
- conformation gelée: **double forme *méso***



### à l'état solide (RX): enantioforme dominante

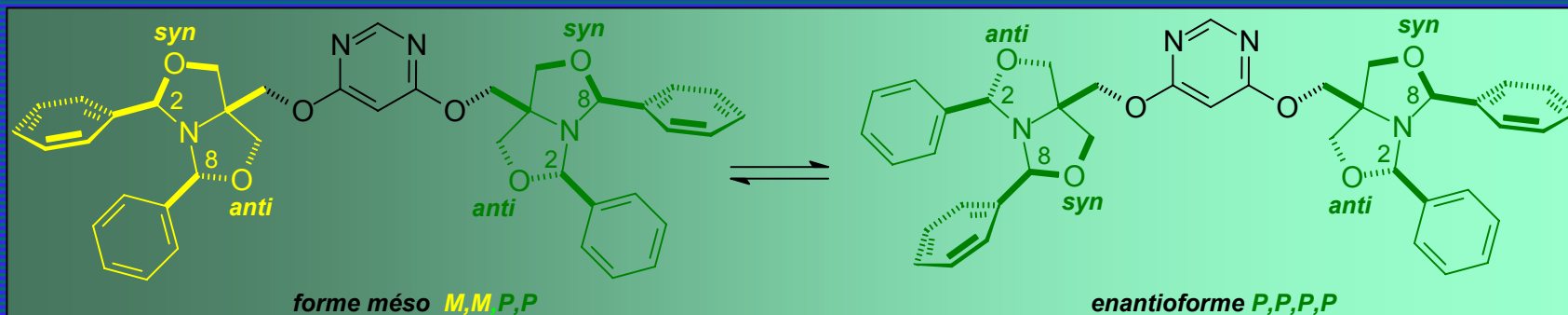


## Composés comportant deux bicycles DOABO substitués en C-2, -8

### **En solution ( $^1\text{H}$ RMND):**

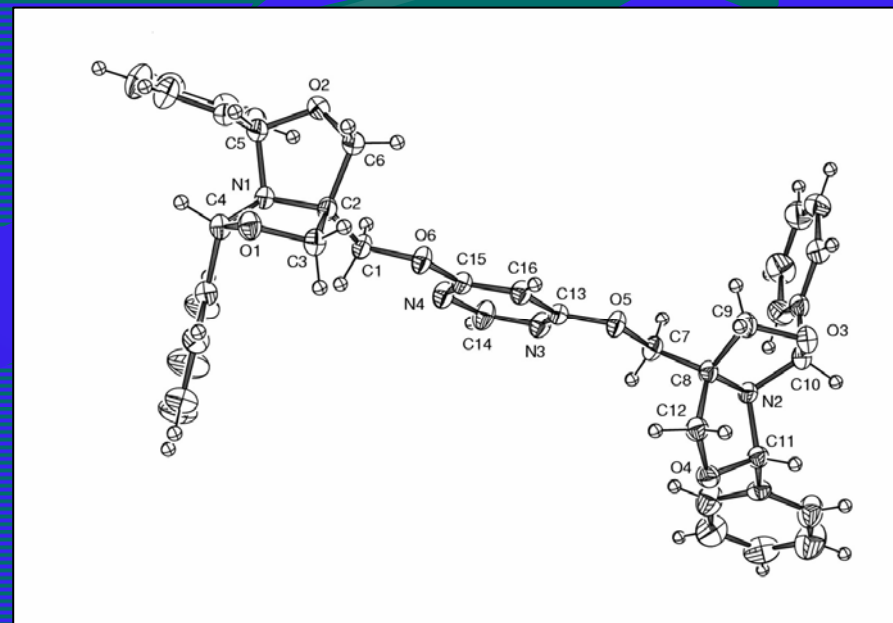
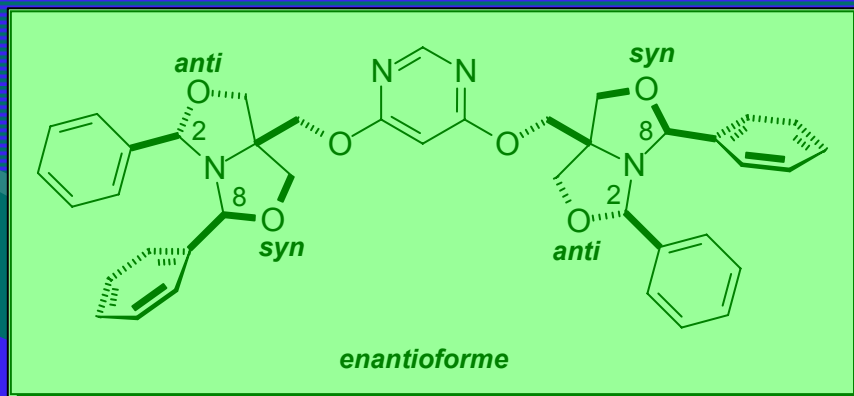
**-Stéréochimie locale des bicycles:** configuration “tout *cis*” en C-2, -8 et mobilité conformationnelle *syn-anti* même à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$

**-Stéréochimie globale:** inversion diastéréoisomère forme *méso* – énantiomère



### **Etat solide:**

**Stéréochimie globale:** énantiomère



## Composés comportant trois bicycles substitués en C-2, -8

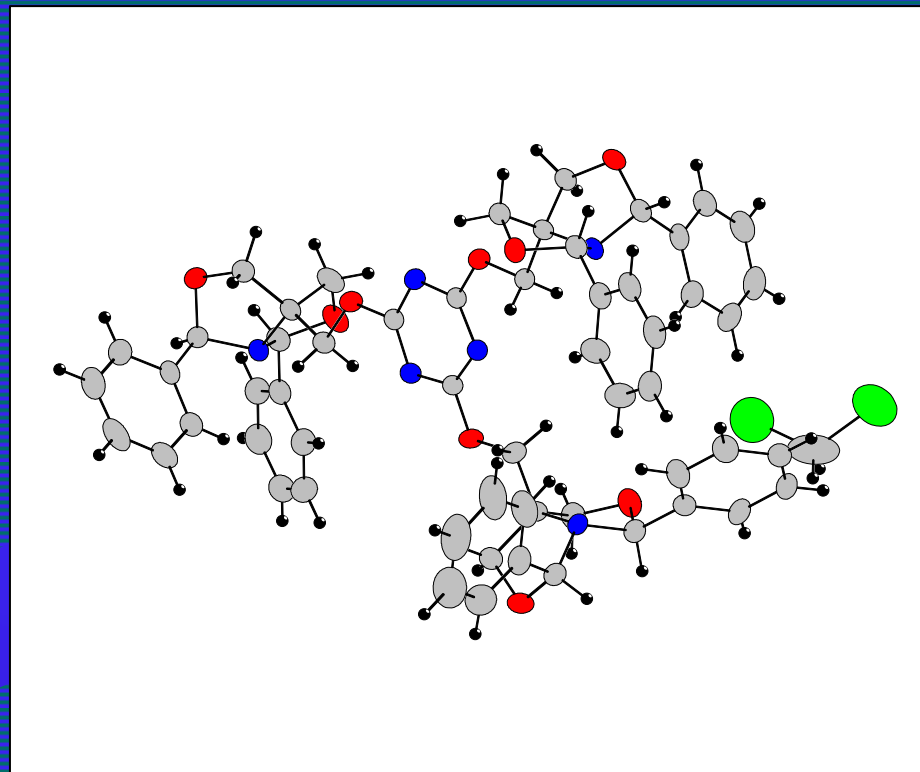
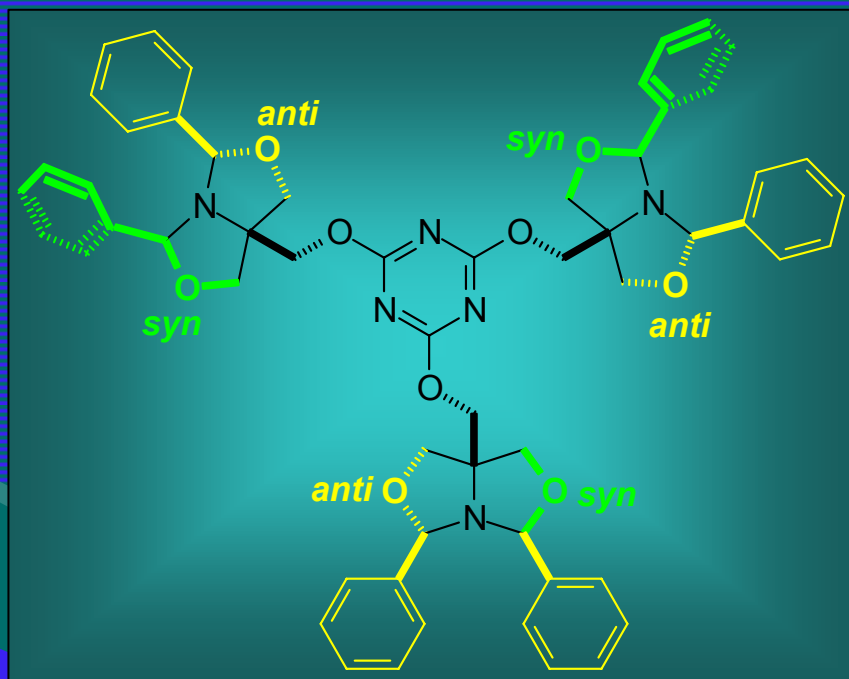
### *En solution* ( $^1\text{H}$ RMND) :

-*Stéreochimie locale des bicycles*: configuration “tout *cis*” en C-2, -8 et mobilité conformationnelle *syn-anti*

-*Stéreochimie globale*: inversion diastéréoisomère forme *méso* – énantiomère

### *Etat solide*:

*Stéreochimie globale* : énantiomère



# Fonctionnalisation des DOABO-diazines par réactions d'*ortho*-métallation

Un G-O-D méthoxy plus "sophistiqué"

?

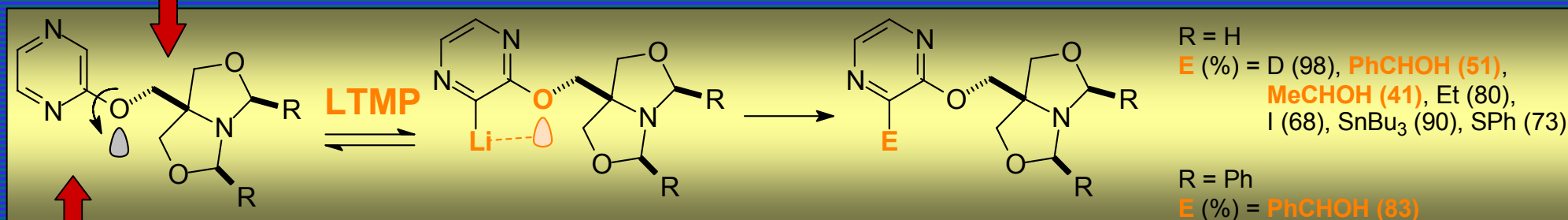
Conditions générales:

min. 4 éq. LTMP

formation du dérivé lithié: 30 – 120 min.

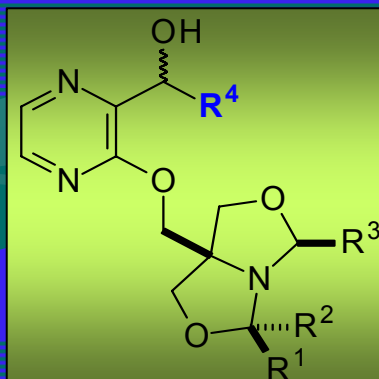
temps réactionel: 2 – 6 hrs. (-78 °C)

ou 12 – 24 hrs (-78 °C – t.a.)



Orientation comme rotamère out du cycle diazinique

Aucune diastéréosélectivité est observée dans le cas de bicycles chiraux



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(t-Bu)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>], R<sup>3</sup> = H, **R<sup>4</sup> = Ph (95 %)**

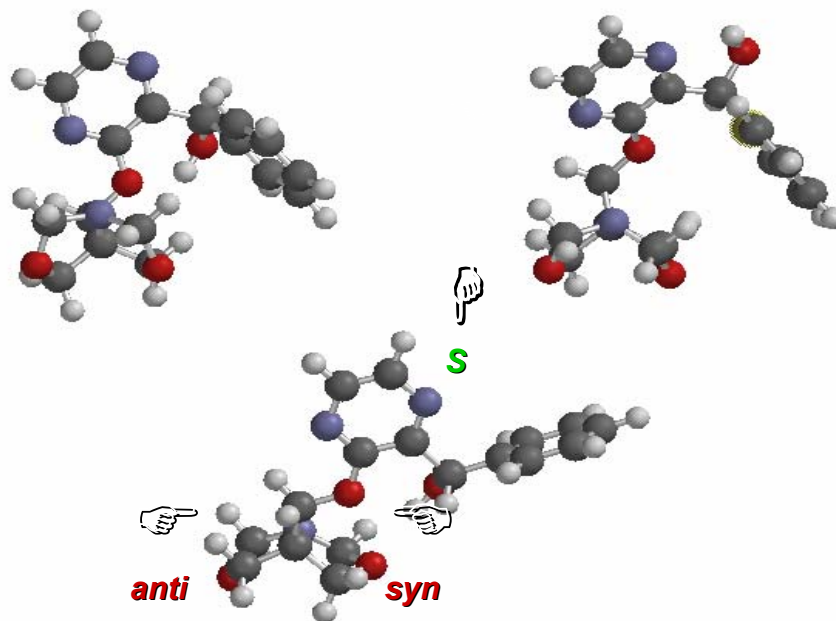
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Ph, **R<sup>4</sup> = t-Bu (68 %)**

R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Ph, **R<sup>4</sup> = *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe (82 %)**

Cas d'un électrophile prochiral : *la configuration du centre chiral et la chiralité conformationnelle du G-O-D sont reliées lors de la métallation ?*

Calculs *ab initio* (RHF / 6-31G\*):

+2.97 kJ/mole  
-1117.56904

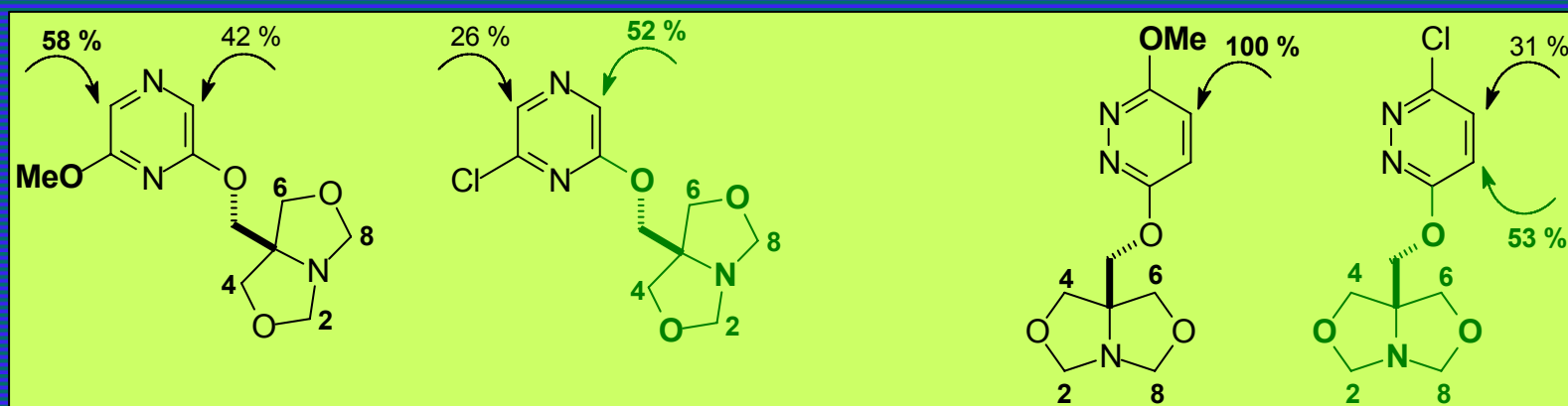


+1.55 kJ/mole  
-1117.56958

0.00 kJ/mole  
-1117.57017



## Competition entre DOABO comme G-O-D et autres G-O-Ds typiques: Cl et MeO



# SOMMAIRE

## *Curriculum Vitae*

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

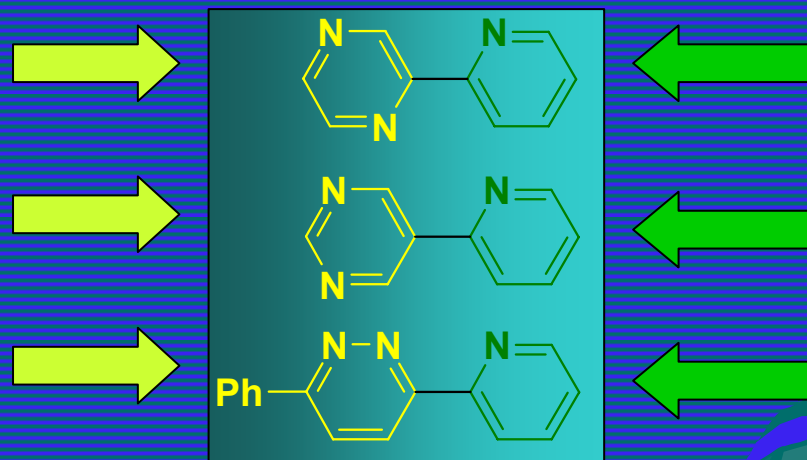
THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-c-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
-  VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

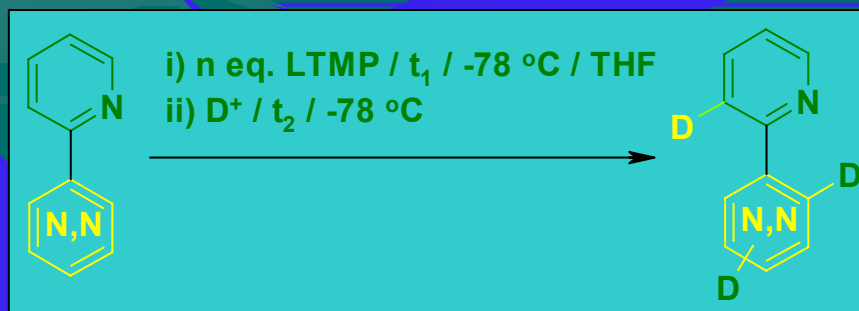
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

## VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-ylidiazines

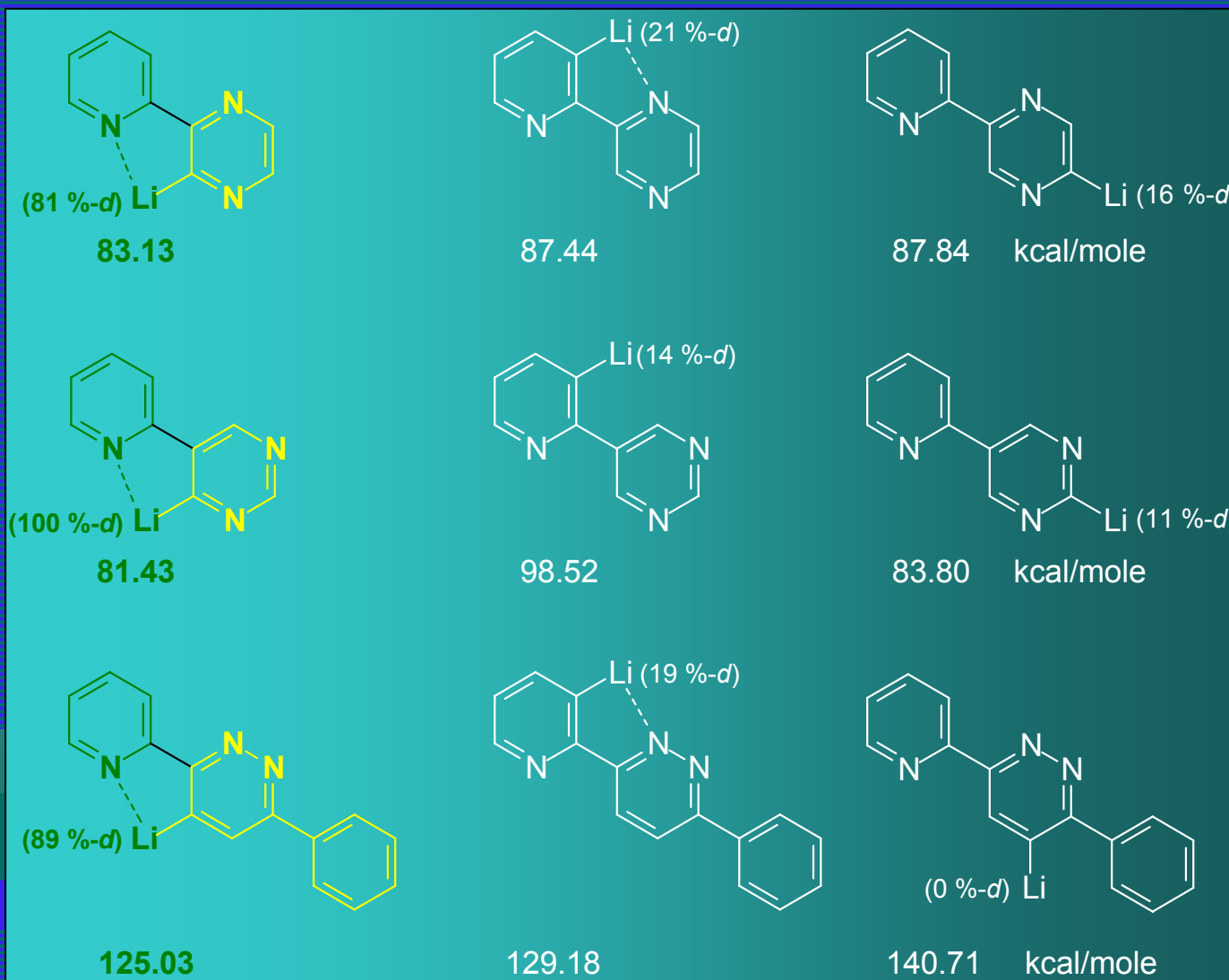
**But:** étude sur la (régio)sélectivité de la fonctionnalisation *via ortho*-métallation de pyridin-2-ylidiazines (accessibles selon le couplage de Stille)



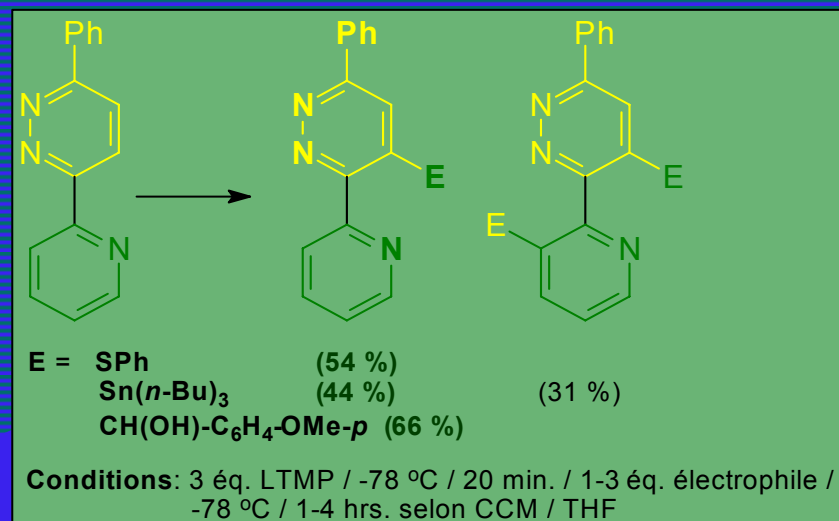
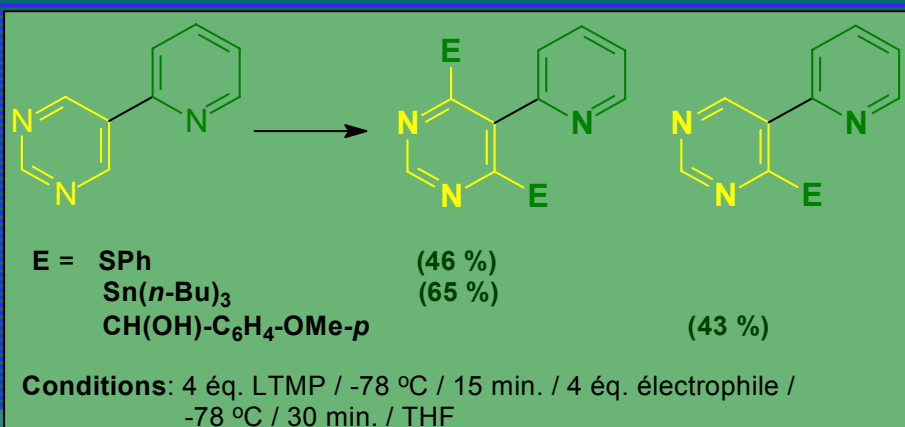
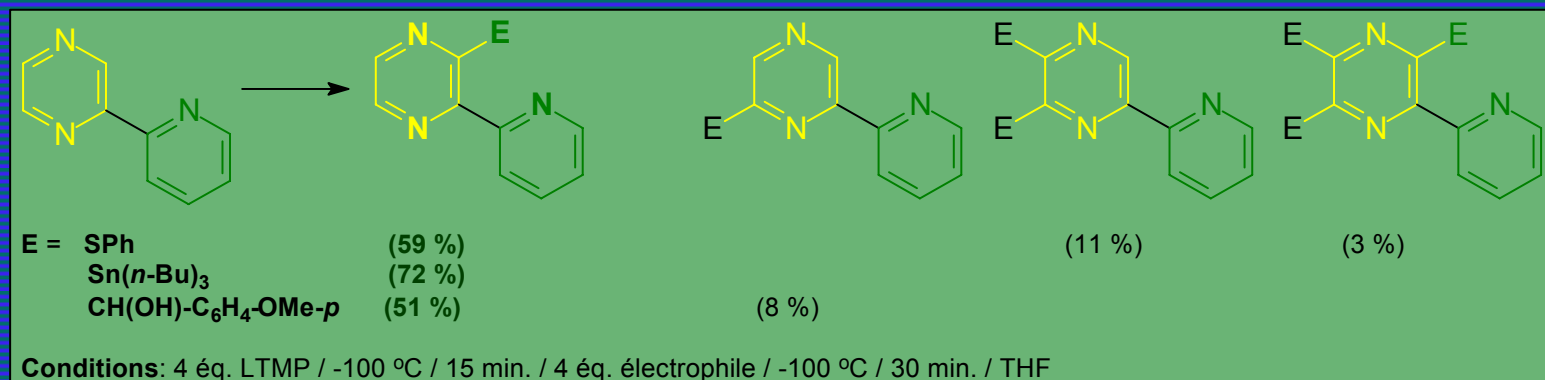
👉 Quel est le G-o-D: pyridine ou diazine ?



-Les résultats des calculs semiempiriques (Li/PM3) sur les énergies de formations des monolithio dérivés pyridin-2-ylidiaziniques ont été en accord avec les données fournies par les deutérations *via* métallation.



## Les fonctionnalisations en utilisant trois électrophiles typiques :



**Le groupe 2-pyridinyl est un véritable G-O-D sur les pyridin-2-yl diazines**

1. C. Berghian, M. Darabantu, N. Plé and A. Turck  
*Rev. Rom. Chim.* **2005** in press

2. C. Berghian, M. Darabantu, A. Turck and N. Plé  
*Tetrahedron* **2005** accepté

# SOMMAIRE


## *Curriculum Vitae*

ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

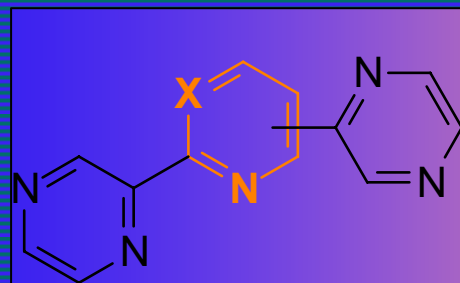
- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-*c*-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines
-  VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

PERSPECTIVES DE RECHERCHE

# VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique

## Une nouvelle famille de composés aromatiques

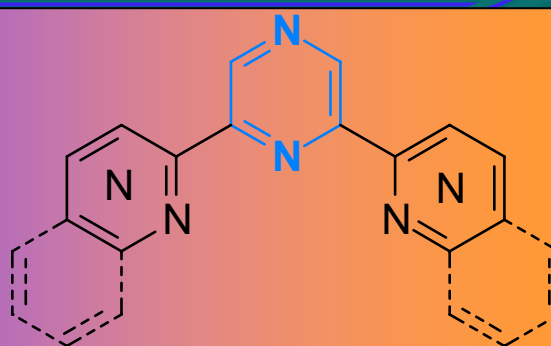
Unité centrale de type  
pyridine (ou pyrimidine)



X = C, N

I

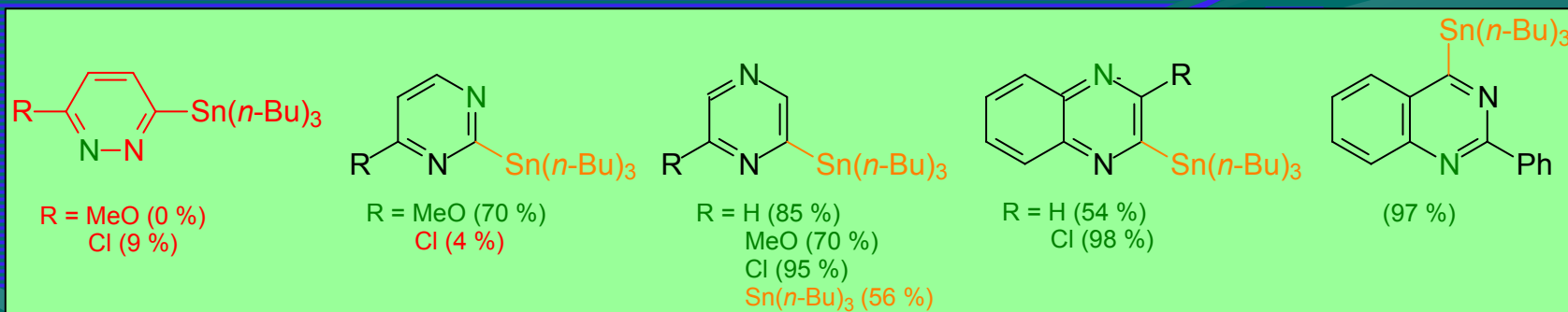
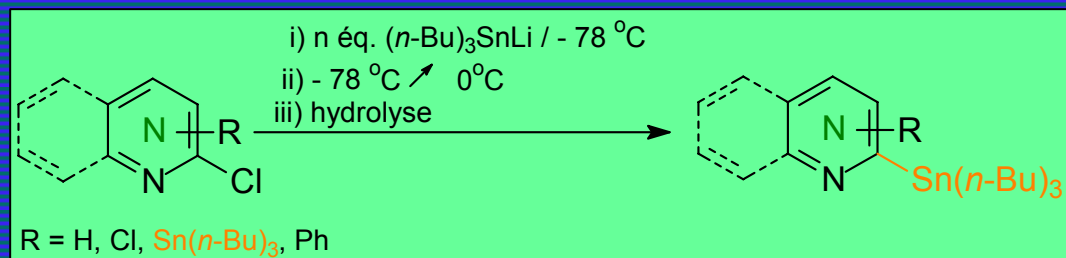
Unité centrale du type  
pyrazine 2,6-disubstituée



II

Pyridines  
Quinolines  
(benzo)diazines

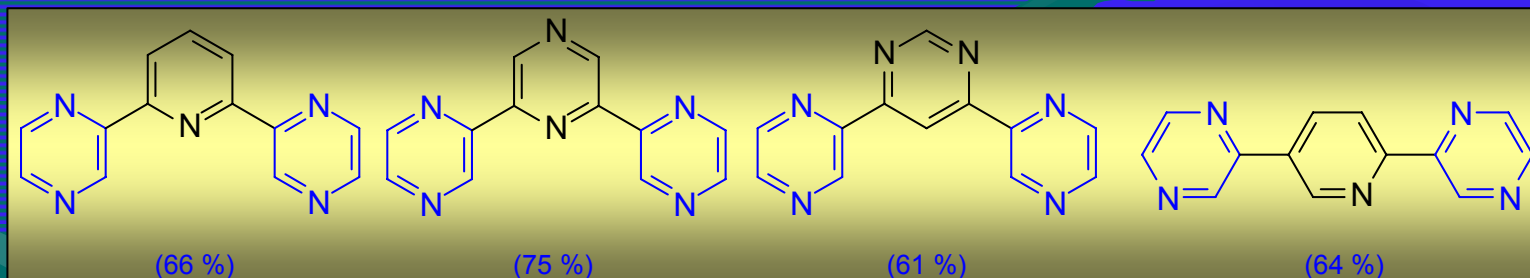
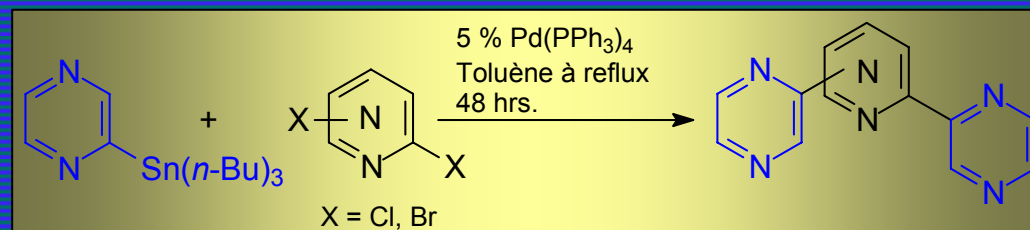
## Synthèse de nouveaux tri-(*n*-butyl)-organostannanes (benzo)diaziniques

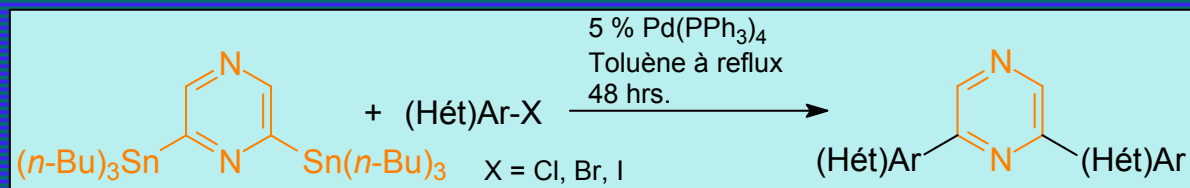




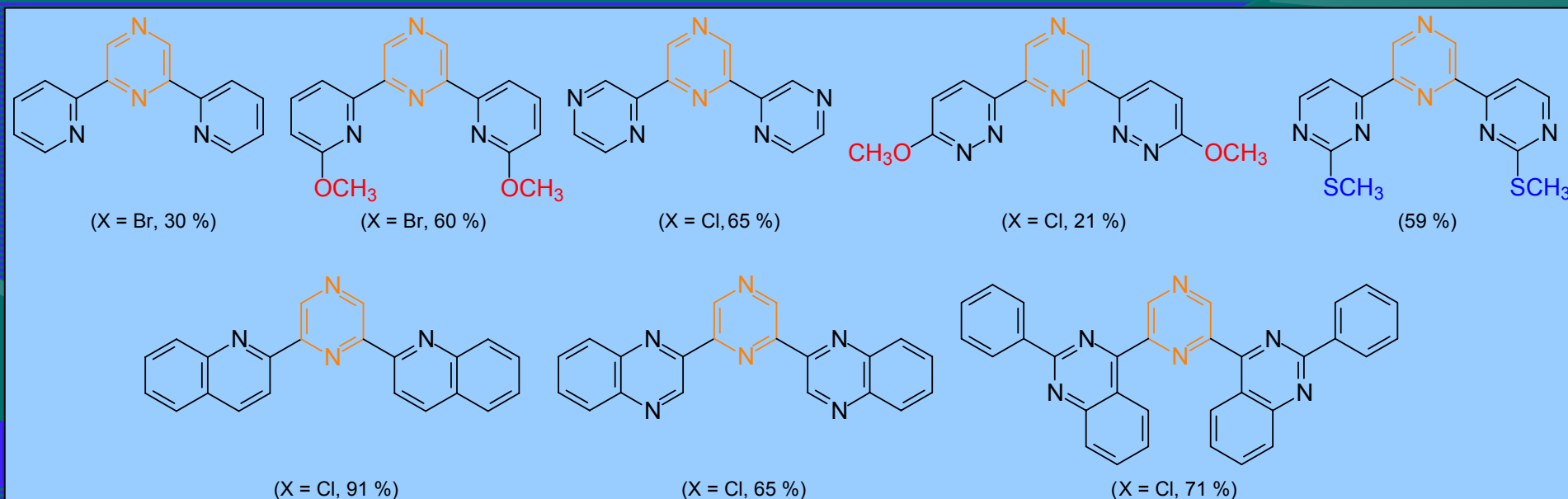
## Synthèses de *building-blocks* pour l'élaboration de futures supramolécules

- 👉 l'élaboration des cristaux liquides
- 👉 de matériaux organiques à propriétés optiques non linéaires
- 👉 l'obtention de supramolécules par auto-assemblage.





Synthèses d'azaanalogues de la terpyridine possédant sur les noyaux latéraux d'autres sites complexantes: d'azote, de soufre, groupements **méthoxy** et **thiométhoxy**



# SOMMAIRE

## *Curriculum Vitae*

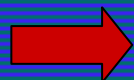
ACTIVITES DE RECHERCHE AVANT THESE DOCTORALE 1979 – 1990

TRAVAUX DE THESE 1990 – 1994

STAGES POSTDOCTORAUX

THEMATIQUES DE RECHERCHE APRES LA THESE

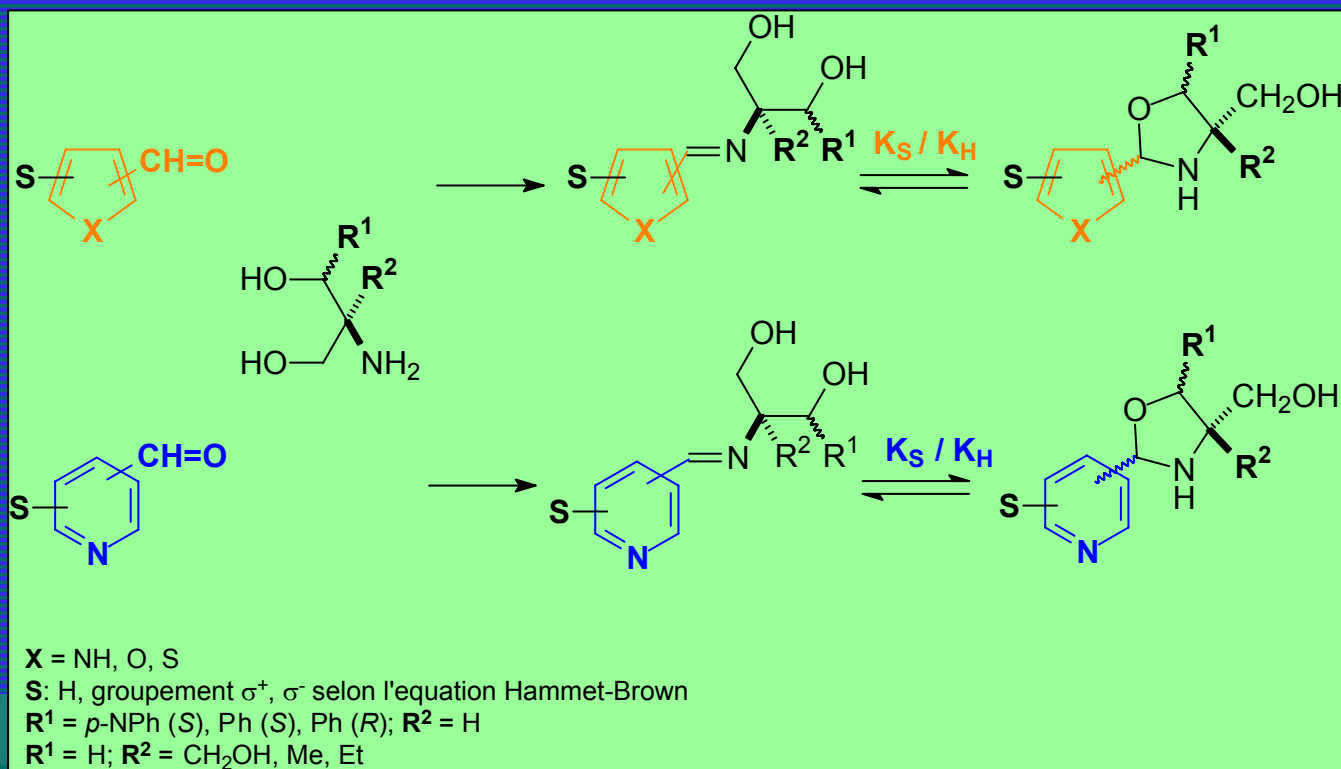
- I. La tautométrie cycle-chaîne des bases de Schiff dérivés de sérinols commerciaux
- II. La tautométrie cycle-cycle de spirooxazolidines sérinologiques
- III. Applications de la tautométrie cycle-chaîne et cycle-cycle en synthèse asymétrique des 3,7-dioxa-*r*-1- azabicyclo[3.3.0]-c-5-octanes et octan-2-ones substitués
- IV. Synthèses diastéréosélectives à partir de nitrophénylsérinols, en dehors de la tautométrie cycle-chaîne
- V. Synthèse de *s*-triazines comportant des motifs sérinologiques: nouvelles mélamines à applications potentielles en chimie supramoléculaire
- VI. Synthèse et stéréochimie des 3,7-dioxa-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]oct-*c*-5-ylméthoxydi- et *s*-triazines fonctionnalisés
- VII. Synthèse et fonctionnalisation de pyridin-2-yl diazines
- VIII. Synthèse de nouveaux systèmes polyaza-hétérocycliques  $\pi$ -déficitaires par réaction d'homocouplage et couplage croisé dans la série pyridinique et diazinique



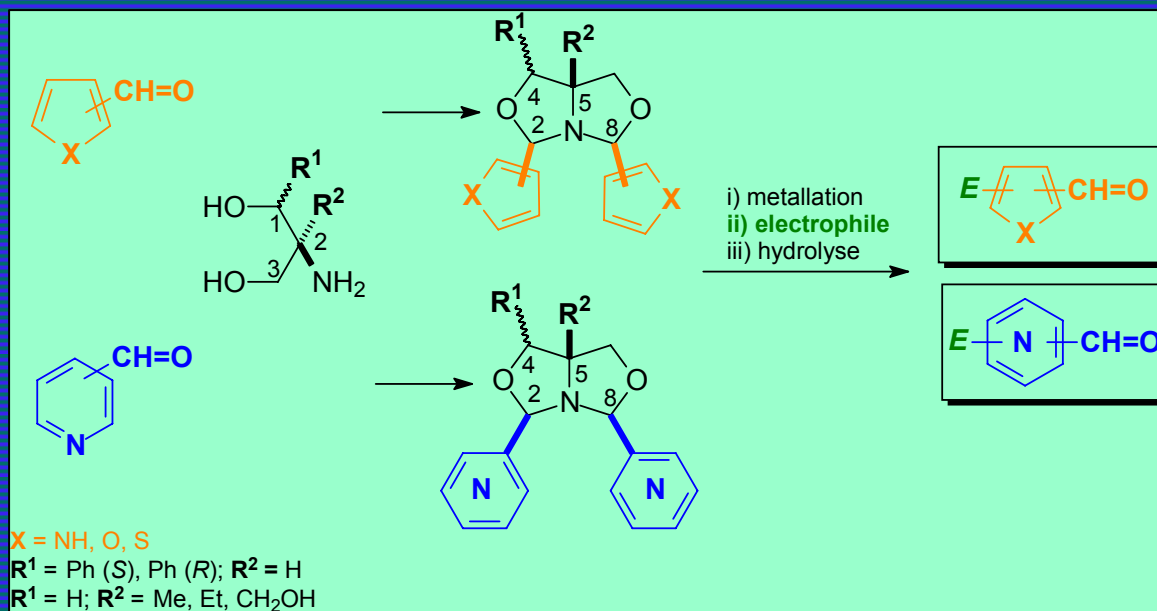
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

# PERSPECTIVES DE RECHERCHE

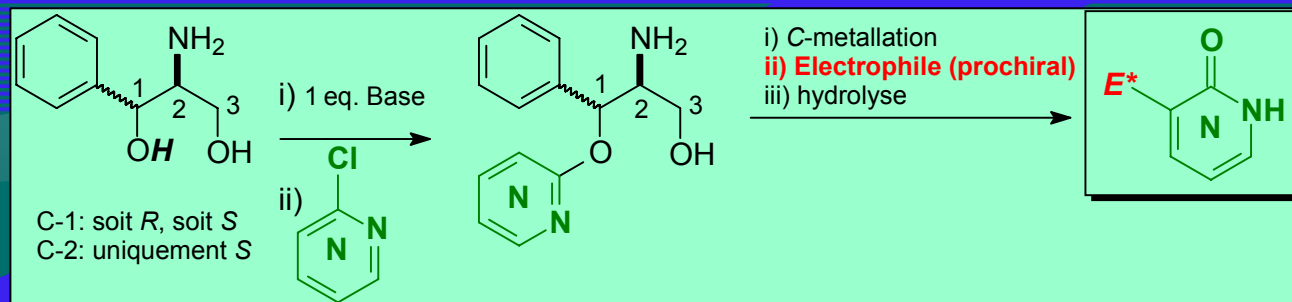
## Etude de la tautomérie cycle-chaîne des bases de Schiff hétéroaromatiques des sérinols



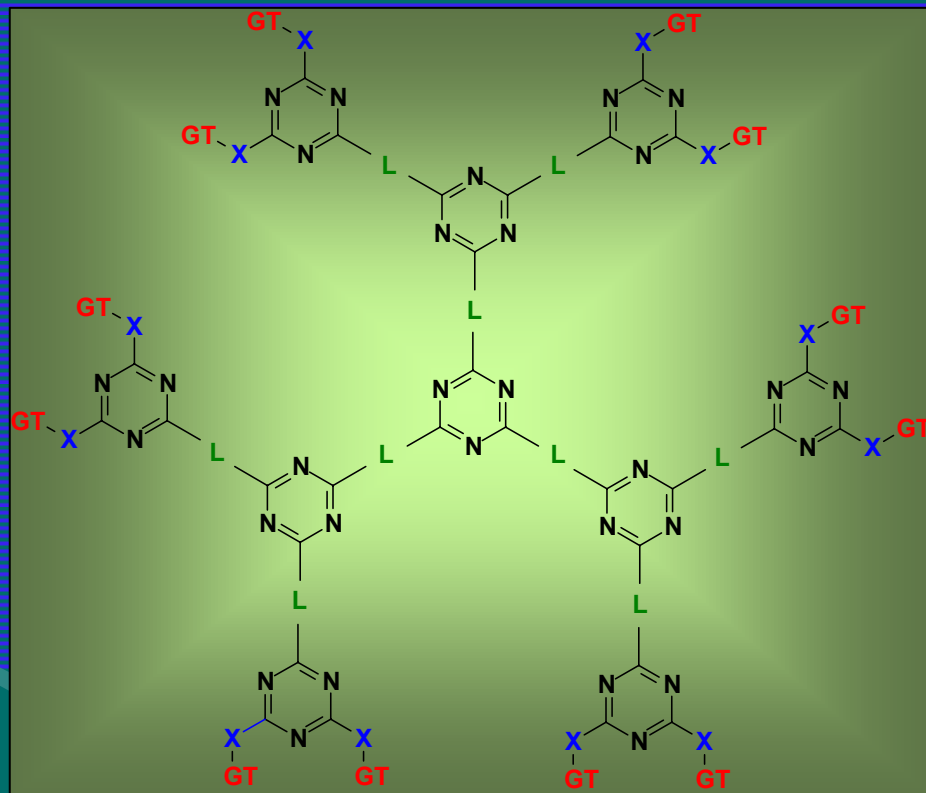
## Fonctionnalisation d'hétérocycles carboxaldéhydes



## Synthèse de dihydro-1,2-diazinones substituées



## Building-blocks sérinologiques pour supramolécules du type dendrimères triaziniques

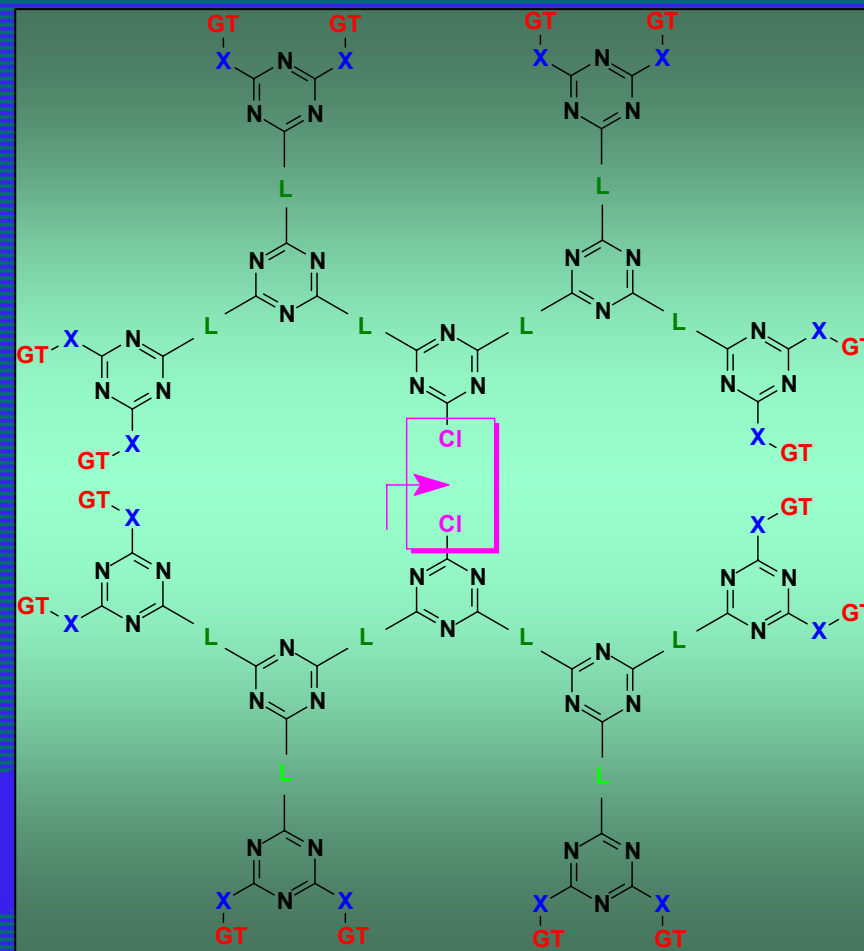


G-2

L: linker

X: O, NH

GT: Groupe Terminal



G-3



# Remerciements



Dr. Camelia Nicoleta Puscas  
1991 – 1995, synthèse

Dr. Luiza Ioana Gaina  
1993 – 1995, synthèse

Dr. István György Túros  
1995 – 1996, synthèse

Dr. Anamaria Carmen Maieranu  
1997 – 2004, synthèse

Chim. Camelia Berghian  
2000 - présent

Eng. Marijana Fazekas  
2002 – 2004, synthèse

Eng. Monica Mihaela Pinte  
2002 – 2004, synthèse

Pr. Sorin Mager

Pr. Ioan Silaghi-Dumitrescu  
1997 – présent, modélisation moléculaire

Dr. Constantin Sârbu  
2003 – présent, chromatographie

Dr. Constantin Bele  
2003 – présent applications biologiques

Chim. Eleonora Cotoră  
1979 – présent, chimie analytique

Pr. Marie-Claire Lasne

Pr. Gérard Plé

Pr. Nelly Plé

Pr. Jean-Claude Pommelet

Pr. Guy Quéguiner

Pr. Alain Turck

Dr. Yvan Ramondenc

Dr. Loïc Toupet RX

Dr. Eric Condamine RMN

Eng. Pedro Lameiras RMN

*Stagiaires de l'I.U.T. de Rouen*

*Peggy de Poltavtzeff 2000*

*Thierry Pierrès 2000*

*Thibaut Martin 2002*

*Anne Flavie Duhomme 2003*

*Isabelle Delhome 2004*

*Dominique Gomis 2004*

*Amandine Lesur 2005*

*Jean Baptiste Langlois 2005*